

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS PARA A SUSTENTABILIDADE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS MATERIAIS

Vinícius Augusto Peixoto Tartare

Efeito do pH, Tempo e Adição de Nanocelulose sobre Sistemas Aquosos Binários e Ternários de Sais de Bile

SOROCABA – SP
2026

Vinícius Augusto Peixoto Tartare

Efeito do pH, Tempo e Adição de Nanocelulose sobre Sistemas Aquosos Binários e Ternários de Sais de Bile

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal de São Carlos para aprovação e obtenção de título de Mestre em Ciência dos Materiais. Área de concentração: Nanociência e Nanotecnologia de Materiais.

Orientação: Prof^a Dr^a Kelly Roberta Francisco Muruci de Paula

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) processo nº 2024/00827-7

Sorocaba – SP
2026

Tartare, Vinícius Augusto Peixoto

Efeito do pH, Tempo e Adição de Nanocelulose sobre
Sistemas Aquosos Binários e Ternários de Sais de Bile /
Vinícius Augusto Peixoto Tartare -- 2026. 69f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São
Carlos, campus Sorocaba, Sorocaba

Orientador (a): Kelly Roberta Francisco Muruci de Paula
Banca Examinadora: Adriano Lopes de Souza, Guilherme
Augusto Ferreira

Bibliografia

1.Sais de bile. 2. Nanocelulose. 3. Reologia. I. Tartare,
Vinícius Augusto Peixoto. II. Título.

Ficha catalográfica desenvolvida pela Secretaria Geral de Informática (SIn)

DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

Bibliotecário responsável: Maria Aparecida de Lourdes Mariano - CRB/8 6979



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências e Tecnologias Para a Sustentabilidade
Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais

COMPROVANTE DE DEFESA

A Comissão de Pós-Graduação do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, da Universidade Federal de São Carlos, declara, por meio deste, a realização da seguinte Defesa de Mestrado:

Candidato: Vinícius Augusto Peixoto Tartare

Título do Trabalho: EFEITO CINÉTICO, DO pH E ADIÇÃO DE NANOCELULOSE SOBRE SISTEMAS BINÁRIOS E TERNÁRIOS DE SAIS DE BILE

Dia: 05/02/2026

Horário: 14:00

Local: Sala 9, Bloco A, UFSCar campus Araras

Banca Examinadora:

Kelly Roberta Francisco Muruci de Paula, presidente titular interno, UFSCar - Universidade Federal de São Carlos, a distância, Aprovou o candidato

Adriano Lopes de Souza, membro titular interno, UFSCar - Universidade Federal de São Carlos, presencialmente, Aprovou o candidato

Guilherme Augusto Ferreira, membro titular externo, UFBA - Universidade Federal da Bahia, a distância, Aprovou o candidato

Resultado Final: Aprovado

Título Definitivo do Trabalho: EFEITO DO pH, TEMPO E ADIÇÃO DE NANOCELULOSE SOBRE SISTEMAS AQUOSOS BINÁRIOS E TERNÁRIOS DE SAIS DE BILE

Obs: o resultado da defesa ainda não foi homologado pela CPG do PPG.

O(a) candidato(a) só fará jus ao título de mestre(a)/doutor(a), quando o diploma estiver em fase de emissão. O documento apto para comprovar a obtenção de título acadêmico é o Diploma ou o Certificado de Conclusão de Curso (enquanto o diploma estiver em fase de emissão).

ATENÇÃO Este é um documento oficial da Pró-Reitoria de pós-graduação da UFSCar e está isento de carimbo e assinatura.

Código: TSRJ-SM7W-PC6K-EMOW	Documento emitido às 10:54 horas do dia 17/02/2026 (hora e data de Brasília) A autenticidade pode ser verificada em: http://propgweb.ufscar.br/ProPGWeb/ValidarDocumento.do
---------------------------------------	---

À minha família, que sempre me ofereceu apoio durante toda a minha jornada, assim como à minha orientadora, Kelly, por me guiar ao longo da minha formação, dedico esta dissertação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à toda minha família que, mesmo distantes fisicamente, nunca deixam de me apoiar e incentivar minhas escolhas. Se hoje cheguei onde estou, quero que sabiam que todos vocês fazem parte da minha jornada!

Papai e mamãe, serei sempre grato por todo amor, carinho e confiança de vocês! Sempre digo que eu não seria metade do homem que sou hoje, se não fosse por vocês. Saibam que, por mais que eu tente, jamais irei conseguir retribuir tudo que vocês fizeram por mim!

Minhas princesas Carol e Esther, vou sempre ser grato por ter vocês em minha vida. Perturbamos uns aos outros, mas mesmo assim sempre estamos presentes quando um precisa do outro. Mesmo entre tapas e beijos, nossa relação é incrível!

Ao irmão que a vida me deu de presente, Henrique, obrigado por cada momento que passamos juntos, saiba que a minha jornada do mestrado teria sido extremamente mais difícil sem você e também te agradeço por tudo que aprendi contigo! Sem me esquecer dos amigos de verdade que você me trouxe, Joseph, Madruga, Erick, Juanzinho, Gui, Gi, Xdev, Lucas. As gameplays e os papos deixaram essa jornada do mestrado bem mais leve, sou muito grato à todos vocês!

Meus avós que tanto me amam, Vô Mané e Laudo, Vó Sônia e Ana, obrigado pela companhia nas chamadas para matar as saudades, pelas receitas compartilhadas e pelo carinho de sempre comigo! Também agradeço, *in memoriam*, ao Vô Alípio e à Vó Conceição que me acompanham lá do outro plano.

Não menos importante, agradeço infinitamente à melhor orientadora que eu poderia ter escolhido, Kelly! Obrigado por ter me recebido no LabES² e por mostrar que sempre tenho muito mais à aprender contigo. Descobri minha paixão pela ciência e pela físico-química graças à você! Aprendi e vivi coisas que jamais imaginei graças à vida acadêmica. Você é um exemplo de pessoa, cientista e orientadora que levarei sempre comigo!

Agradeço ao universo e toda energia que o rege (seja ela entálpica ou entrópica) por cada experiência e oportunidade que posso vivenciar. Sempre levo tudo como aprendizado para me tornar um ser humano cada vez melhor. É por isso que também serei sempre muito grato à mim mesmo por ter enfrentado meus “demônios” e vencido minhas dificuldades ao longo desses últimos dois anos. Foram momentos difíceis, de muitos questionamentos, madrugadas acordado trabalhando ou refletindo na cama sem conseguir dormir. Mas, mesmo em meio à todas essas dificuldades, em nenhum momento eu cogitei desistir, e sou grato a isso, por ser forte, resiliente e seguir trilhando o caminho que escolhi.

Agradeço também à Profa. Dra. Camila Alves Rezende, ao Prof. Dr. Edvaldo Sabadini (IQ-UNICAMP) e ao Prof. Dr. Cristiano Luis Pinto de Oliveira (IF-USP) pelas parcerias estabelecidas com o LabES², as quais foram fundamentais para a realização deste trabalho, bem como à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo suporte financeiro, vinculado ao processo nº 2024/00827-7, vital para desenvolver a pesquisa científica por trás deste mestrado.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM-So) pela estrutura e a possibilidade de ter realizado o curso de mestrado. Aos docentes pelas disciplinas e compartilhamento de conhecimentos. Ao Centro de Ciências Agrárias (CCA) e à diretoria do CCA pela estrutura para realização dos experimentos contidos neste trabalho.

A vida sem ciência é uma espécie de morte.

Sócrates

RESUMO

Este trabalho avaliou como sistemas autoagregados dos sais de bile deoxicolato de sódio (NaDC), taurodeoxicolato de sódio (NaTDC) e colato de sódio (NaC), em meio aquoso, são afetados pelo tempo, variações de pH, proporção entre os sais de bile e pela adição de nanocelulose. As propriedades reológicas de sistemas aquosos binários de NaDC:NaTDC apresentaram mudanças em função do tempo e da adição de nanocelulose. Sistemas controle dos sais de bile formaram hidrogéis somente doze semanas após seu preparo, enquanto os sistemas contendo nanofibrilas de celulose (CNFs) formaram hidrogéis mais fortes com uma semana após o preparo ($G'/G'' = 1,709$ para o sistema controle e $10,178$ para o sistema contendo CNFs). Sistemas aquosos binários e ternários de NaDC, NaTDC e NaC apresentaram mudanças em sua estabilidade coloidal e propriedades reológicas em função da variação do pH. Sistemas contendo NaDC e NaC formaram precipitados em meio ácido. Em pH 5 os sistemas apresentaram maior viscoelasticidade em comparação aos sistemas em pH 10, visto a formação de hidrogéis mais fortes e entrelaçados para o sistema aquoso 100:50 mM NaDC:NaC contendo CNFs em meio ácido ($G'/G'' = 11,592$ com $G_0 = 3679$) em comparação com os sistemas preparados em meio básico ($G'/G'' = 0,62605$ com $G_0 = 0,12119$). Análises de SAXS sugeriram a formação de estruturas mistas de agregados cilíndricos e esferas para os sistemas de NaDC:NaTDC, além de indicar a formação de estruturas anisotrópicas em meio ácido e isotrópicas em meio básico. Os dados obtidos neste trabalho contribuíram para melhor compreender os fenômenos e estruturas obtidas a partir da modulação dos autoagregados de sais de bile, possibilitando avanços na formulação de coloides ajustáveis para aplicações como plataformas de liberação modificada de fármacos.

Palavras-chave: Sais de bile, CNCs, CNFs, reologia, SAXS.

ABSTRACT

This work evaluated how self-aggregated systems of the bile salts sodium deoxycholate (NaDC), sodium taurodeoxycholate (NaTDC), and sodium cholate (NaC), in aqueous medium, are affected by time, pH variations, the ratio between the bile salts, and the addition of nanocellulose. The rheological properties of aqueous binary NaDC:NaTDC systems showed changes as a function of time and the addition of nanocellulose. Control systems containing bile salts formed hydrogels only twelve weeks after preparation, while systems containing cellulose nanofibrils (CNFs) formed stronger hydrogels one week after preparation ($G'/G'' = 1.709$ for the control system and 10.178 for the system containing CNFs). Binary and ternary aqueous systems of NaDC, NaTDC, and NaC showed changes in their colloidal stability and rheological properties as a function of pH variation. Systems containing NaDC and NaC formed precipitates in acidic medium. At pH 5, the systems showed greater viscoelasticity compared to the systems at pH 10, as evidenced by the formation of stronger and more intertwined hydrogels for the 100:50 mM NaDC:NaC aqueous system containing CNFs in acidic medium ($G'/G'' = 11.592$ with $G_0 = 3679$) compared to the systems prepared in basic medium ($G'/G'' = 0.62605$ with $G_0 = 0.12119$). SAXS analyses suggested the formation of mixed structures of cylindrical aggregates and spheres for the NaDC:NaTDC systems, in addition to indicating the formation of anisotropic structures in acidic medium and isotropic structures in basic medium. The data obtained in this work contributed to a better understanding of the phenomena and structures obtained from the modulation of bile salt self-aggregates, enabling advances in the formulation of tunable colloids for applications such as modified drug delivery platforms.

Keywords: Bile salts, CNCs, CNFs, rheology, SAXS.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura molecular: (a) geral dos sais de bile, (b) NaDC, (c) NaTDC e (d) NaC.	18
Figura 2 – Diferentes morfologias dos autoagregados de sais de bile.....	19
Figura 3 – Estrutura molecular da celulose.	20
Figura 4 – (a) Micrografia eletrônica de transmissão de CNCs; (b) mecanismo de hidrólise com ácido sulfúrico; (c) esterificação de superfícies de nanocristais de celulose.	21
Figura 5 – (a) Micrografia eletrônica de transmissão de CNFs. (b) Reação de oxidação das fibras de celulose mediada por TEMPO.	22
Figura 6 – Esquema geral do arranjo experimental da técnica de SAXS.....	25
Figura 7 – Diferentes funções $p(r)$ para corpos geométricos.	26
Figura 8 – Equipamento HAAKE RheoStress 1 (a) e conjuntos de geometrias Z20 Din Ti de base (b) e rotor (c) e P61 de base (d) e rotor PP35 Ti (e).	28
Figura 9 – Equipamentos HAAKE C35 e AC 200.	28
Figura 10 – Equipamento Zetasizer NanoZS90 (a) e célula capilar DTS1070 (b).	29
Figura 11 – Equipamentos Xenocs Xeuss 2.0 (a), GeniX 3D (b) e Dectris Pilatus 300k (c).	29
Figura 12 – Ensaios rotacionais dos sistemas NaDC:NaTDC ao longo do tempo de 01, 04 e 12 semanas.	30
Figura 13 – Ensaios oscilatórios dos sistemas NaDC:NaTDC ao longo do tempo. G' e G'' estão representados pelos símbolos preenchidos e vazados, respectivamente.	32
Figura 14 – Fotografias dos sistemas binários de NaDC:NaC.	36
Figura 15 – Fotografias dos sistemas binários de NaDC:NaTDC.	37
Figura 16 – Fotografias dos sistemas binários de NaTDC:NaC.	39
Figura 17 – Padrão 2D de espalhamento dos sistemas controle binários de NaDC:NaTDC.	40
Figura 18 – Padrão 2D de espalhamento dos sistemas binários de NaDC:NaTDC com adição de CNCs ou CNFs.	41
Figura 19 – Curvas de SAXS dos sistemas binários de NaDC:NaTDC.	41
Figura 20 – Curvas de fluxo dos sistemas binários de NaDC:NaC.	44
Figura 21 – Curvas de fluxo dos sistemas binários de NaDC:NaTDC.	45
Figura 22 – Curvas de fluxo dos sistemas binários de NaTDC:NaC.	47
Figura 23 – Ensaios oscilatórios dos sistemas binários de NaDC:NaC. G' e G'' estão representados pelos símbolos preenchidos e vazados, respectivamente.	48
Figura 24 – Ensaios oscilatórios dos sistemas binários de NaDC:NaTDC. G' e G'' estão representados pelos símbolos preenchidos e vazados, respectivamente.	50
Figura 25 – Ensaios oscilatórios dos sistemas binários de NaTDC:NaC. G' e G'' estão representados pelos símbolos preenchidos e vazados, respectivamente.	51
Figura 26 – Fotografias dos sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC.	53
Figura 27 – Curvas de fluxo dos sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC.	55
Figura 28 – Ensaios oscilatórios dos sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC. G' e G'' estão representados pelos símbolos preenchidos e vazados, respectivamente.	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Diferentes sais de bile de acordo com seus radicais R_1 e R_2 e seus valores de cmc à 20 °C.	19
Tabela 2 – Composições dos sistemas preparados neste trabalho.....	27
Tabela 3 – Viscosidade à taxa de cisalhamento de $0,01s^{-1}$ dos sistemas NaDC:NaTDC ao longo do tempo.	31
Tabela 4 – Força e grau de entrelaçamentos dos hidrogéis obtidos a partir dos sistemas NaDC:NaTDC.	33
Tabela 5 – Valores de potencial zeta para os sistemas binários de NaDC:NaC.....	36
Tabela 8 – Valores de potencial zeta para os sistemas binários de NaDC:NaTDC.	38
Tabela 7 – Valores de potencial zeta para os sistemas binários de NaTDC:NaC.	39
Tabela 8 – Tamanhos das estruturas associados aos picos encontrados para os sistemas.....	43
Tabela 9 – Viscosidade à taxa de cisalhamento de $0,01s^{-1}$ dos sistemas binários de NaDC:NaC.	44
Tabela 10 – Viscosidade à taxa de cisalhamento de $0,01s^{-1}$ dos sistemas binários de NaDC:NaTDC.	46
Tabela 11 – Viscosidade à taxa de cisalhamento de $0,01s^{-1}$ dos sistemas binários de NaTDC:NaC.	47
Tabela 12 – Força e grau de entrelaçamentos dos hidrogéis de NaDC:NaC.....	49
Tabela 13 – Força e grau de entrelaçamentos dos hidrogéis de NaDC:NaTDC.	50
Tabela 14 – Força e grau de entrelaçamentos dos hidrogéis de NaTDC:NaC.	52
Tabela 15 – Valores de potencial zeta para os sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC.....	54
Tabela 16 – Viscosidade à taxa de cisalhamento de $0,01s^{-1}$ dos sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC.....	56
Tabela 17 – Força e grau de entrelaçamentos dos hidrogéis de NaDC:NaTDC:NaC.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

nm	Nanômetro
µm	Micrômetros
pH	Potencial hidrogeniônico
NaC	Colato de Sódio
NaDC	Deoxicolato de Sódio
NaTDC	Taurodeoxicolato de Sódio
CMC	Concentração micelar crítica
°C	Grau Celsius
CNCs	Nanocristais de Celulose (do inglês, <i>Cellulose Nanocrystals</i>)
CNFs	Nanofibrilas de Celulose (do inglês, <i>Cellulose Nanofibrils</i>)
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-piperidi-1-nil oxil
τ	Tensão de cisalhamento
γ	Deformação
G	Módulo de rigidez
γ̇	Taxa de cisalhamento
η	Viscosidade
G'	Módulo de elasticidade (ou armazenamento)
G''	Módulo de viscosidade (ou de perda)
G₀	Módulo no platô (densidade de entrelaçamentos)
t_R	Tempo de relaxação
ω_c	Frequência do <i>crossover</i>
R_G	Raio de giração
ξ	Comprimento de correlação
φ	Fração volumétrica
l_p	Comprimento de persistência
R_{g,xs}	Raio da seção transversal
SAXS	Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos (do inglês, <i>Small Angle X-Ray Scattering</i>)
PZ	Potencial Zeta
q	Vetor de espalhamento
\vec{k}	Vetor de onda espalhada
\vec{k}_0	Vetor de onda incidente
ρ₀	Densidade eletrônica
p(r)	Função de forma
mM	Concentração milimolar
%	Porcentagem
m	Massa
v	Volume
g L⁻¹	Concentração em gramas por litro
g mol⁻¹	Concentração em gramas por mol
g	Gramas

mL	Mililitro
mV	Milivolt
Hz	Hertz
Pa	Pascal
s	Segundo
ω	Frequência angular
keV	Kilo-elétron-volts
Cryo-TEM	Microscopia de Transmissão Criogênica (do inglês, <i>Cryogenic Transmission Electron Microscopy</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1 Sais de bile.....	18
2.2 Nanocelulose	20
2.3 Reologia.....	22
2.4 Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos	24
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivos gerais.....	26
3.2 Objetivos específicos	26
4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	26
4.1 Materiais.....	27
4.2 Preparo das amostras.....	27
4.3 Reologia.....	28
4.4 Potencial Zeta.....	29
4.5 Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos	29
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	30
5.1 Estudo do tempo	30
5.2 Estudo de pH	35
5.2.1 Sistemas aquosos binários de sais de bile	35
5.2.2 Sistemas aquosos ternários de sais de bile.....	52
CONCLUSÕES	60
REFERÊNCIAS	60

1 INTRODUÇÃO

Sistemas coloidais são compostos por partículas com dimensões entre 1 nm e 1 μ m, conferindo elevada relação área/volume e, por consequência, fenômenos de superfície pronunciados, o que determina seu comportamento reológico e estabilidade coloidal, por exemplo (Tonet; Leonel, 2019). A caracterização físico-química destes sistemas é fundamental para que suas propriedades possam ser ajustadas de modo a atender exigências específicas de diferentes aplicações como, por exemplo, em sistemas de liberação controlada de fármacos (Bonacucina *et al.*, 2009), em nanoemulsões para entrega de vitaminas (Guo *et al.*, 2025), além do uso de coloides para o tratamento de água (Mahmood; Khan; Khan, 2014). A partir de variáveis como tamanho de partícula, distribuição de tamanho, morfologia, carga superficial e interações partícula-meio ou partícula-partícula, é possível compreender e controlar fenômenos como o de autoagregação, por exemplo (Schaffazick *et al.*, 2003).

Essa capacidade de controle torna os sistemas coloidais extremamente versáteis como, por exemplo, em formulações farmacêuticas de nanopartículas onde o ajuste das propriedades físico-químicas influencia diretamente a eficiência da entrega do fármaco, estabilidade da formulação e sua reprodutibilidade (Kolluru; Atre; Rizvi, 2021). De modo semelhante, em aplicações ambientais ou de tratamento de água, a manipulação da carga superficial e da estabilidade coloidal pode determinar a eficácia na remoção de partículas indesejadas ou poluentes presentes, inversamente, permite formular dispersões estáveis para aplicações tecnológicas (Spielman-Sun *et al.*, 2024).

No contexto de formulações coloidais e sistemas autoagregados, a investigação dos mecanismos de autoagregação e suas condições de preparo tem-se destacado como tema de pesquisas, motivado pela crescente demanda por tecnologias com propriedades específicas e controle de morfologia e estabilidade. (Zhang, Q. *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2022; Aubrey *et al.*, 2021). Como exemplo disso, os surfactantes são a base de uma ampla gama de sistemas autoagregados, devido à presença de regiões hidrofílicas e hidrofóbicas em sua estrutura (Ramesh; Sakthishobana, 2021; Moldes *et al.*, 2020). Em baixas concentrações, as moléculas do surfactante encontram-se dissolvidas, direcionadas em função de suas afinidades e próximas às interfaces do meio, buscando diminuir a energia livre e tensão superficial (Haidara; Chaudhury; Owen, 1995). A concentração micelar crítica (CMC) representa o ponto em que o processo de agregação é termodinamicamente mais favorável do que as moléculas se manterem dissolvidas, fazendo com que a micelização seja iniciada (Bai; Lopes; Bastos, 2008), podendo ser obtidas estruturas em fases ordenadas (lamelares, hexagonais, etc) e desordenadas (micelas,

micelas cilíndricas, etc), de forma que a agregação é conduzida por meio do efeito hidrofóbico em fase aquosa (Chen *et al.*, 2022) e por ligações de hidrogênio e forças de van der Waals em fase orgânica (Kanazawa *et al.*, 2020).

A formação de autoagregados desempenha um papel importante em processos de solubilização, estabilização coloidal, encapsulamento e transporte de moléculas hidrofóbicas, sendo explorada em formulações farmacêuticas, sistemas de liberação controlada e produtos industriais (Ahmad *et al.*, 2014; Hwang; Ramsey; Kabanov, 2020). Estes sistemas também são aplicáveis em cosméticos para solubilizar óleos, fragrâncias ou substâncias lipofílicas em meios aquosos, bem como para melhorar a dispersão de compostos ativos e conferir textura, estabilidade e funcionalidade ao produto final (Scamoroscenco *et al.*, 2021; Scamoroscenco *et al.*, 2023). Além disso, a morfologia e estabilidade coloidal dos agregados anfifílicos são altamente sensíveis a parâmetros como pH, força iônica, temperatura e à presença de polímeros ou nanopartículas, permitindo que esses sistemas sejam modulados de forma precisa em função da aplicação desejada (Lee *et al.*, 2002; Mai; Eisenberg, 2012).

Entre os anfifílicos de interesse científico, estão os sais de bile (Madenci; Egelhaaf, 2010; Warren *et al.*, 2006). Seus autoagregados são capazes de solubilizar compostos hidrofóbicos em meios aquosos, o que influencia a dissolução e biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis (Wiedmann; Kamel, 2002; Malik, 2016). Além disso, os autoagregados de sais de bile podem ser modulados em função de outras moléculas presentes no meio como, por exemplo, outros agregados de sais de bile (Mukherjee *et al.*, 2016; Jover *et al.*, 2021), surfactantes não-iônicos (Tanaka *et al.*, 1995; Bhattacharjee *et al.*, 2010; Maswal; Dar, 2013; Rathod *et al.*, 2021), surfactantes iônicos (Faustino *et al.*, 2014; Yadav; Parikh; Kumar, 2017; di Gregorio *et al.*, 2018; Wang; Fernandes; Marques, 2019) e polímeros (di Gregorio *et al.*, 2017; Pigliacelli *et al.*, 2019; Wang; Fan, 2019; Du *et al.*, 2020).

Apesar de evidências dos sais de bile interagindo com a nanocelulose (Liu; Kong, 2019) e de sua responsividade ao pH (Suys *et al.*, 2017), não existem relatos na literatura que investiguem como a adição de nanocelulose simultaneamente com a ação do tempo ou influência do pH podem afetar os autoagregados de sais de bile. Portanto, este trabalho investigou como o tempo ou variações de pH, juntamente com a adição de nanocelulose, podem afetar o comportamento reológico, estabilidade coloidal e morfologias de sistemas autoagregados binários e ternários de sais de bile.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

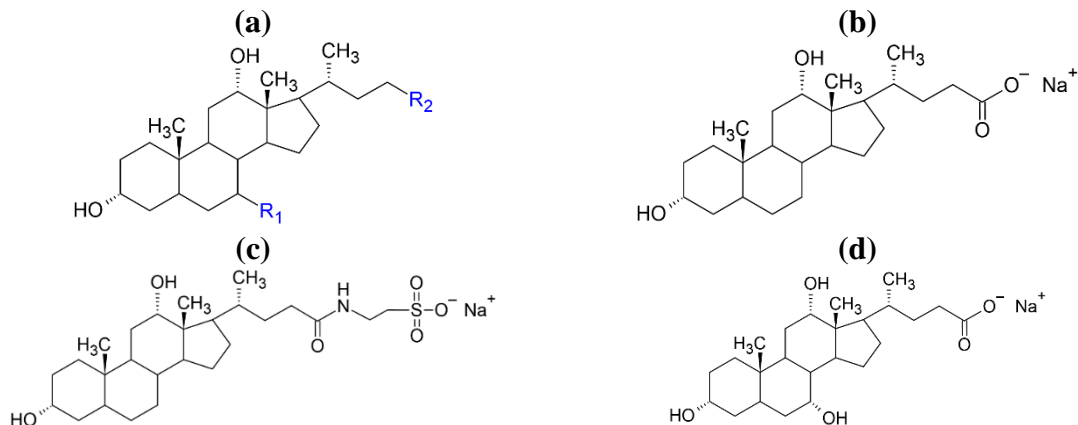
2.1 Sais de bile

Os sais de bile são biosurfactantes produzidos naturalmente pelo fígado e armazenados na vesícula biliar, de modo que são obtidos a partir de ácidos biliares primários (ácidos cólico e quenodeoxicólico) como o colato de sódio (NaC), e ácidos secundários (ácidos deoxicólico e litocólico) como o deoxicolato de sódio (NaDC) (Macierzanka *et al.*, 2019; Stamp; Jenkins, 2008). Além disso, os ácidos biliares podem se conjugar com os aminoácidos taurina e glicina, dando origem aos sais de bile conjugados, como o taurodeoxicolato de sódio (NaTDC) (Poša; Ćirin, 2012; Vallim; Tarling; Edwards, 2013; Reschly *et al.*, 2008; Sun *et al.*, 2014).

Os sais de bile tem em suas estruturas grupos polares caracterizados por hidroxilas e carboxilas, que estão orientados para uma parte da molécula e compõem a região hidrofílica da estrutura, enquanto os anéis esteroidais estão orientados para a outra parte e caracteriza a região hidrofóbica, sendo distinto da maioria dos demais surfactantes que possuem uma clara divisão entre as regiões hidrofílica (cabeça) e hidrofóbica (cauda) (Mukherjee *et al.*, 2016; Jover *et al.*, 2021). Devido ao posicionamento dos grupos polares, os sais de bile podem estabelecer ligações de hidrogênio de forma direta, fazendo com que os autoagregados sejam rígidos em função da limitação presente no modo em que as ligações entre os tensoativos podem acontecer (Madenci; Egelhaaf, 2010; Warren *et al.*, 2006). Além disso, os sais de bile podem interagir por interações eletrostáticas, podendo ser moduladas por variações de pH e força iônica (Suys *et al.*, 2017).

A Figura 1a demonstra a estrutura molecular geral dos sais de bile obtidos a partir dos ácidos cólico ou deoxicólico, que se diferenciam pelos grupos presentes nos radicais R_1 e R_2 , bem como as Figura 1b, 1c e 1d apresentam, respectivamente, as estruturas dos sais NaDC, NaTDC e NaC, e a Tabela 1 apresenta estes sais de bile em função de suas diferenciações quanto aos radicais, além de seus valores de cmc (Kong *et al.*, 2023; Mukherjee *et al.*, 2016).

Figura 1 – Estrutura molecular: (a) geral dos sais de bile, (b) NaDC, (c) NaTDC e (d) NaC.



Fonte: Adaptado de Kong *et al.* (2023); Mukherjee *et al.* (2016).

Tabela 1 – Diferentes sais de bile de acordo com seus radicais R₁ e R₂ e seus valores de cmc à 20 °C.

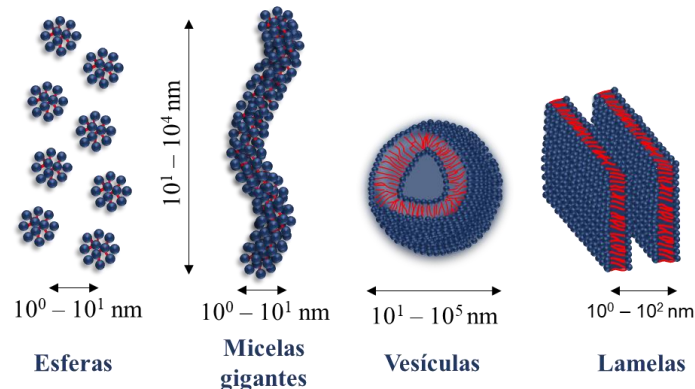
Sal de bile	R ₁	R ₂	cmc (mM)
Deoxicolato de sódio (NaDC)	–H	–COONa	3,80
Taurodeoxicolato de sódio (NaTDC)	–H	–CONH(CH ₂) ₂ SO ₃ Na	1,88
Colato de sódio (NaC)	–OH	–COONa	7,78

Fonte: Kong *et al.* (2023); Mukherjee *et al.* (2016).

Os sais de bile agem como solubilizantes de moléculas como colesterol (Paul; Balaram, 1978), lipídeos (di Gregorio; Cautela; Galantini, 2021), esteroides (Wiedmann; Liang; Kamel, 2002), além de serem aplicados em sistemas de *drug delivery* (Bashyal *et al.*, 2021; Can; Tyler; Mackie, 2021; Beg *et al.*, 2021; Kengkittipat *et al.*, 2021; Pavlović *et al.*, 2018; Azman *et al.*, 2022). Seus autoagregados vem sendo explorados em processos de digestão e metabolismo de lipídios, onde sua ação emulsificante contribui para dispersar compostos hidrofóbicos, favorecendo a solubilização e digestibilidade (Sarkar; Ye; Singh, 2016; Madalena *et al.*, 2022). Existem relatos de aplicação dos sais de bile em sistemas de entrega de fármacos e nutracêuticos via oral ou tópica, utilizando sua capacidade de solubilização e possibilidade de modular a estrutura dos seus autoagregados, controlando a liberação (Moghimpour; Ameri; Handali, 2015). Contudo, em função de aspectos como instabilidade coloidal, por exemplo, o uso de aditivos estabilizantes surge como estratégia promissora. Neste contexto, a combinação dos sais de bile com biopolímeros ou estruturantes coloidais, como a nanocelulose, pode representar uma alternativa para obtenção de sistemas mais robustos e com aplicações estendidas (Sanchez-Salvador *et al.*, 2023; Yan *et al.*, 2023).

A formação das micelas autoagregadas dos sais de bile podem sofrer variações em função da razão volumétrica entre as partes hidrofóbicas e hidrofílicas, concentração dos surfactantes, diferentes estruturas moleculares e condições físico-químicas do meio, originando estruturas micelares distintas como, por exemplo, micelas gigantes, esféricas, cilíndricas, entre outras, conforme demonstrado pela Figura 2 (Chu; Dreiss; Feng, 2013).

Figura 2 – Diferentes morfologias dos autoagregados de sais de bile.



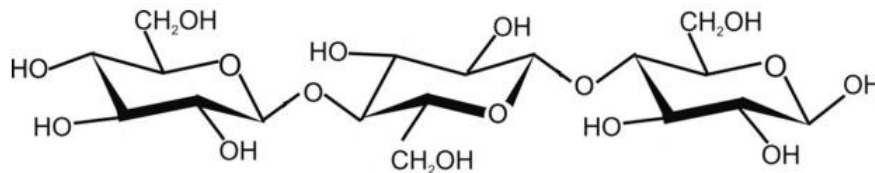
Fonte: Adaptado de Chu; Dreiss; Feng (2013).

Sais de bile também podem formar hidrogéis, e suas propriedades reológicas podem ser influenciadas pela presença de outras moléculas. Em sistemas à base de NaDC, a incorporação de aminoácidos pode destruir a estrutura de rede dos hidrogéis de forma a prejudicar a viscoelasticidade dos sistemas (Sun *et al.*, 2014). Em contrapartida, sais inorgânicos apresentam a capacidade de induzir o entrelaçamento das micelas de NaDC, proporcionando sistemas com propriedades tixotrópicas, provavelmente devido a formação de estruturas mais alongadas entre NaDC e os sais haleto (Chu; Dreiss; Feng, 2013). Esses resultados indicam que a adição de diferentes substâncias pode contribuir para a quebra ou maior interação com autoagregados de sais de bile, formando diferentes estruturas e, por consequência, modulando as propriedades reológicas dos sistemas coloidais formados pelos sais de bile.

2.2 Nanocelulose

A celulose é um polímero natural, mais especificamente, um polissacarídeo linear (Siqueira; Bras; Dufresne, 2010). Sua estrutura molecular (Figura 3) apresenta grupos hidroxilas que conferem caráter hidrofílico e rigidez à sua cadeia e podem fazer ligações de hidrogênio, responsáveis pela formação de seus arranjos cristalinos (Tian *et al.*, 2022).

Figura 3 – Estrutura molecular da celulose.



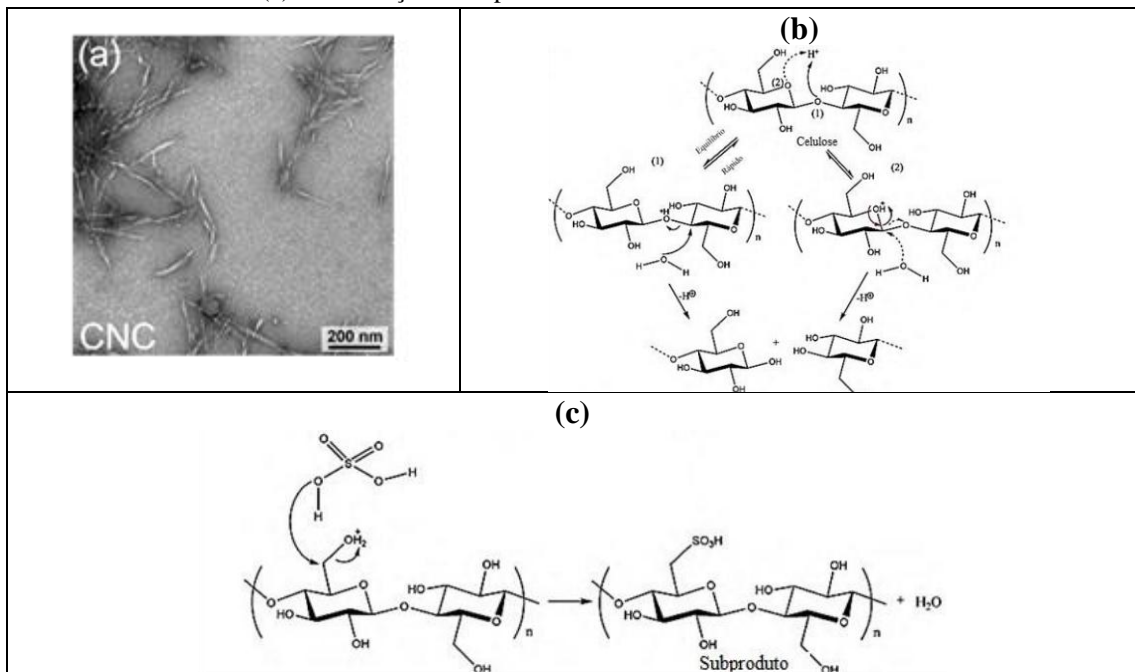
Fonte: Adaptado de French (2017).

Neste contexto, a nanocelulose (celulose em escala nanométrica) vem sendo aplicada no processo de reforço de compósitos e nanocompósitos em função de suas propriedades de leveza, rigidez e transparência, além de se constituir como um material biodegradável, abundante e de fonte renovável (Calle-Gil; Castillo-Martínez; Carretero-González, 2022; Cao *et al.*, 2021). Dentre as nanoceluloses, as que mais recebem destaque são os nanocristais de celulose (CNCs) e as nanofibrilas de celulose (CNFs) (Camargos; Rezende, 2021). Foi relatado recentemente pela literatura como a nanocelulose influencia na liberação modificada de hidroxicloroquina em matriz de pectina, onde principalmente os CNCs retardam a liberação do fármaco, prolongando o tempo de liberação em meio aquoso (Zambuzi *et al.*, 2021).

Os CNCs (Figura 4a) são bastonetes rígidos, compostos por domínios cristalinos com comprimentos entre 100 e 200 nm e largura entre 20 e 40 nm, apresentando baixa densidade e propriedades de interesse, como o reforço mecânico, por exemplo (Cheng *et al.*, 2022). Seu método de obtenção é por meio da hidrólise ácida da celulose, utilizando ácido sulfúrico e/ou

clorídrico, caracterizando um processo químico do tipo *top-down*, isto é, a reação ataca as hidroxilas presentes nas regiões amorfas, as mais disponíveis para reagir, degenerando estas estruturas do polímero e restando somente os nanocristais (Figura 4b) (Lavoine *et al.*, 2012; Kargarzadeh *et al.*, 2015; Beck-Candanedo; Roman; Gray, 2005). No caso do uso de ácido sulfúrico, as hidroxilas atacadas são esterificadas por meio dos grupos sulfato (Figura 4c), resultando em uma carga superficial negativa nos nanocristais e, em função das forças de repulsão, se obtém uma suspensão mais estável (Beck-Candanedo; Roman; Gray, 2005).

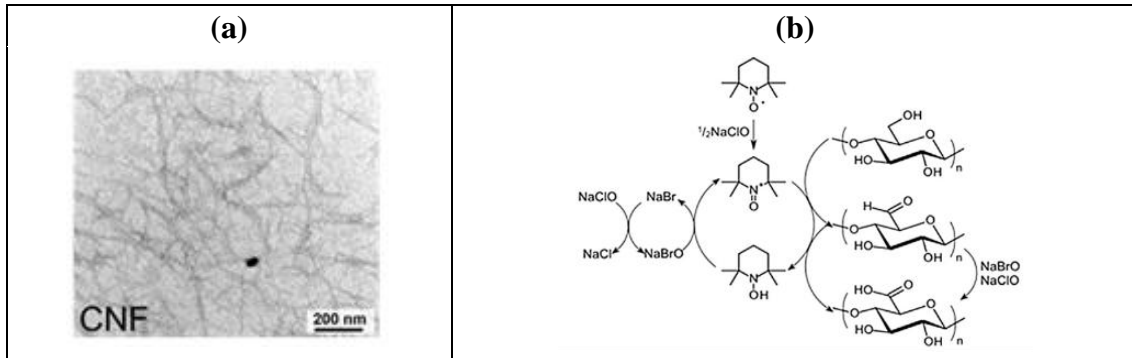
Figura 4 – (a) Micrografia eletrônica de transmissão de CNCs; (b) mecanismo de hidrólise com ácido sulfúrico; (c) esterificação de superfícies de nanocristais de celulose.



Fonte: Reproduzido de (a) Zambuzi *et al.* (2021); (b) Pereira *et al.* (2014); (c) Lu; Hsieh (2010).

As CNFs (Figura 5a) são fibras longas, finas e flexíveis, compostas por uma alternância de arranjos cristalinos e amorfos, com diâmetro entre 2 e 30 nm, com comprimentos podendo atingir a escala micrométrica. Além disso, as CNFs apresentam uma pronunciada área superficial, importante propriedade para os fenômenos de superfície (Wang *et al.*, 2022). O método de obtenção das CNFs consiste na desfibrilação mecânica, de modo a romper as paredes celulares e deixar suas fibras expostas, seguida pelo processo de oxidação das hidroxilas presentes nas superfícies da celulose mediada pelo uso do composto 2,2,6,6-tetrametil-piperidil-1-oxil (também conhecido como TEMPO) (Figura 5b), conferindo grupos carboxila à estrutura que se repelem e, por consequência, formam as fibrilas com carga superficial negativa, fazendo com que os sistemas sejam mais estáveis e apresentem uma alta viscoelasticidade (Wang *et al.*, 2022; Ren *et al.*, 2022; Kelly; Gardner; Gramlich, 2021).

Figura 5 – (a) Micrografia eletrônica de transmissão de CNFs. (b) Reação de oxidação das fibras de celulose mediada por TEMPO.



Fonte: Reproduzido de (a) Zambuzi *et al.* (2021) e (b) Rol *et al.* (2019).

Em função de propriedades como elevada área superficial, modularidade química e reforço mecânico, CNCs e CNFs se tornaram alvos de pesquisas e aplicações como, por exemplo, alternativas de tratamento de efluentes, removendo metais pesados, corantes e micropoluentes, em função da capacidade de adsorção e funcionalização superficial (Hoi-Fang Tan; Ooi; Leo, 2020; Sehaqui, 2018), e na indústria cosmética como formadores de filmes e atuando como espessantes e estabilizantes de emulsões e suspensões coloidais (Hubbe *et al.*, 2017a; Lengowski; Junior, 2019). Além disso, CNCs e CNFs conferem melhorias nas propriedades mecânicas, térmicas, e estruturais quando associadas a outros materiais e matrizes poliméricas ou inorgânicas, ampliando seu uso em embalagens, filmes funcionais e compósitos estruturais (Machado *et al.*, 2012). Também existem relatos da aplicação de nanocelulose como modificador reológico, alterando a viscosidade, a transição sol-gel e o comportamento viscoelástico de sistemas aquosos devido à formação de redes e interações intermoleculares (Hubbe *et al.*, 2017b), o que confere às nanoceluloses propriedades de interesse para obtenção de sistemas de liberação controlada de fármacos (Zambuzi *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2022).

2.3 Reologia

A área da ciência conhecida como reologia estuda a resposta dos materiais ao serem perturbados mecanicamente (Barnes; Hutton; Walters, 1993). Para sistemas idealmente sólidos, a Lei de Hooke (equação 1) é obedecida, onde com uma tensão de cisalhamento aplicada (τ), o material exibe uma deformação (γ) proporcional ao seu módulo de rigidez (G), ou seja, o material apresenta propriedades elásticas (De Gennes, 1990). Para fluidos idealmente viscosos, (Newtonianos), a relação entre a tensão e taxa de cisalhamento ($\dot{\gamma}$) segue a relação da 2ª Lei de Newton (equação 2), com a proporcionalidade sendo a viscosidade (η) do fluido (Barnes; Hutton; Walters, 1993; Macosko, 1994). Entretanto, a maioria dos sistemas reais apresentam ambas as propriedades elásticas e viscosas, sendo chamados de materiais viscoelásticos.

$$\tau = G \cdot \dot{\gamma} \quad (\text{Equação 1}) \qquad \tau = \dot{\gamma} \cdot \eta \quad (\text{Equação 2})$$

Com medidas reológicas no modo rotacional, curvas de fluxo e resistência a tensão de cisalhamento são obtidas, permitindo observar como a viscosidade varia em função da taxa de cisalhamento. Essas curvas são representadas por τ ou η em função de $\dot{\gamma}$ e permitem diferenciar o comportamento de fluidos Newtonianos de materiais não-Newtonianos (Barnes; Hutton; Walters, 1993). Para fluidos Newtonianos, há uma linearidade entre τ e $\dot{\gamma}$, sendo que a constante de proporcionalidade em relação a essas duas grandezas representa a viscosidade do fluido e não varia conforme o aumento da taxa de cisalhamento (Barnes; Hutton; Walters, 1993; Holmberg *et al.*, 2002). Para fluidos não-Newtonianos, dois fenômenos podem ser observados: (i) *shear thinning*, característico dos chamados fluidos pseudoplásticos, quando os valores de viscosidade diminuem com o aumento da taxa de cisalhamento, devido a uma menor resistência das partículas em relação ao fluxo, proporcionada por seu rearranjo e alinhamento no sistema; (ii) *shear thickening*, característico dos chamados fluidos dilatantes, com valores de viscosidade aumentando com a taxa de cisalhamento, provavelmente devido a agregação entre as partículas do sistema ou aprisionamento da fase líquida entre os agregados (Macosko, 1994; Goodwin; Hughes, 2000; Holmberg *et al.*, 2002).

De modo generalizado, sistemas autoagregados possuem viscoelasticidade pronunciada e, em função dos tipos de agregados envolvidos, faz-se necessário o uso de diferentes modelos matemáticos que descrevam seus distintos comportamentos viscoelásticos (Macosko, 1994). A exemplo disso, em soluções com regime de concentração semi-diluído contendo polímeros de alta massa molecular ou estruturas supramoleculares semelhantes a cadeias poliméricas como, por exemplo, micelas gigantes e agregados cilíndricos, o modelo matemático de Maxwell as descreve por meio dos módulos de elasticidade (ou armazenamento), G' , e viscosidade (ou perda), G'' , os quais estão representados pelas equações 3 e 4, respectivamente (Francisco *et al.*, 2010). O módulo no platô (G_0) e o tempo de relaxação (τ_R), respectivamente, podem ser deduzidos dos valores dos módulos e da frequência do *crossover* (ω_C) no ponto de interseção entre os módulos G' e G'' (equações 5 e 6).

$$G' = \frac{G_0 \omega^2 \tau_R^2}{1 + \omega^2 \tau_R^2} \quad (\text{Equação 3}) \qquad G'' = \frac{G_0 \omega \tau_R}{1 + \omega^2 \tau_R^2} \quad (\text{Equação 4})$$

$$G'(\omega_C) = G''(\omega_C) = G_0/2 \quad (\text{Equação 5}) \qquad \omega_C = 1/\tau_R \quad (\text{Equação 6})$$

O módulo G_0 diz respeito ao número de entrelaçamentos dos agregados em uma dada temperatura. O modelo de Maxwell oferece um único tempo de relaxação, indicando que o agregado em questão possui microestrutura homogênea. Esse modelo relaciona os parâmetros

reológicos obtidos com os parâmetros estruturais do agregado (Barnes; Hutton; Walters, 1993). No regime de concentração semi-diluído não é possível medir o raio de giração (R_G) do agregado, sendo necessário o uso do comprimento de correlação (ξ), que é a distância entre dois pontos de entrelaçamento e está correlacionado com o módulo de cisalhamento no platô (G_0), tendo ϕ como a fração volumétrica da estrutura supramolecular (equação 7). O valor do expoente ν está relacionado com as interações estabelecidas entre os componentes das fases, principalmente as repulsões eletrostáticas (Cates; Candau, 1990).

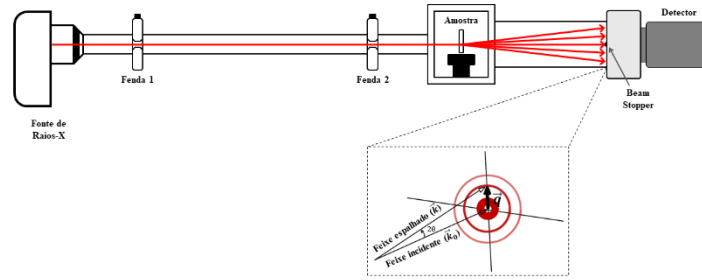
$$G_0 = \frac{k_B T}{\xi^3} \sim \phi^\nu \text{ (Equação 7)}$$

Com a finalidade de compreender os fenômenos presentes no processo de formação de autoagregados, são utilizadas diversas técnicas para a compreensão de sua estruturação. Os comprimentos das estruturas supramoleculares como o raio de giração (R_G), comprimento de persistência (l_p) e raio da seção transversal ($R_{g,xs}$), por exemplo, podem ser determinados por medidas de espalhamento de luz (Zanetti *et al.*, 2019), microscopias eletrônicas (Percebom; Costa, 2019), espalhamento de nêutrons (Padsala, *et al.*, 2021) e de raios X em baixos ângulos (SAXS, do inglês *Small-Angle X-ray Scattering*) (Fan; Wang, 2019). Quando essas técnicas são associadas à medidas de reologia (Jora; Sabadini; Raghavan, 2020), uma descrição mais completa das propriedades físico-química dos sistemas pode ser obtida (Vergnat *et al.*, 2021; Pape *et al.*, 2014; Goodwin; Hughes, 2000).

2.4 Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos

A técnica de espalhamento de raios X a baixos ângulos é comumente utilizada para caracterização estrutural de materiais em escala nanométrica. Uma de suas vantagens é a capacidade de fornecer dados de sistemas em solução, oferecendo informações sobre suas propriedades como tamanho, flexibilidade, massa, forma e estado de agregação das moléculas (Hollamby *et al.*, 2016; Pillon; Guarné, 2017). Um esquema geral de funcionamento do experimento de SAXS pode ser visto na Figura 6. O feixe de raios X gerado por uma fonte é colimado por um sistema de fendas e direcionado à amostra, com parte dos fótons incidentes interagindo com a amostra e sofrendo espalhamento. Os dados de espalhamento são captados por um detector bidimensional e, em seguida, geralmente convertidos para uma curva unidimensional para análise posterior (Oliveira *et al.*, 2009a; Oliveira, 2011).

Figura 6 – Esquema geral do arranjo experimental da técnica de SAXS.



Fonte: Adaptado de (Garcia, 2020).

A intensidade do espalhamento é analisada em função do vetor de transferência (\vec{q}), sendo a diferença entre o vetor de onda espalhado (\vec{k}) e incidente (\vec{k}_0), disposto na equação 8. Considerando condições experimentais de espalhamento elástico, os módulos dos vetores se mantêm constantes, permitindo calcular o módulo do vetor \vec{q} de acordo com a equação 9, onde θ representa o ângulo de espalhamento e λ_0 o comprimento de onda (Oliveira, 2005).

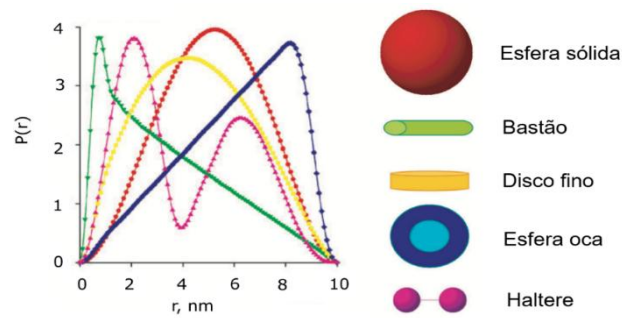
$$\vec{q} = \vec{k} - \vec{k}_0 \quad (\text{Equação 8}) \quad q = \frac{4 \cdot \pi \cdot \text{sen } \theta}{\lambda_0} \quad (\text{Equação 9})$$

Para cada região de q se tem uma dimensão característica do sistema e, para se obter informações estruturais, se deve analisar a correlação de q com intensidade do espalhamento (I) (Hollamby; Hanayama; Yagai, 2025). Para sistemas contendo micelas gigantes, em baixos valores de q (região de Guinier) se observa o decaimento de I com q^{-1} , característica de cilindros, e em altos valores a dependência de q^{-4} se deve à forma da interface esférica da micela (Fang *et al.*, 2022; McDowall; Adams; Seddon, 2022). Ao se analisar um sistema contendo partículas, se considera que estas partículas estão orientadas de forma aleatória e imersas em uma matriz com contraste de densidade eletrônica (ρ_0) (Oliveira, 2005). Dessa forma, o espalhamento dos raios X irá depender da variação do contraste de densidade eletrônica da partícula com o meio (equação 10). Neste caso, a intensidade de espalhamento pode ser escrita conforme a equação 11, sendo função do número de partículas (N) e dos fatores de forma ($f^2(\vec{q})$) e de estrutura ($S(\vec{q})$) (Oliveira *et al.*, 2009a; Oliveira *et al.*, 2009b).

$$\Delta\rho = \rho(r) - \rho_0 \quad (\text{Equação 10}) \quad I(q) = N \langle f^2(\vec{q}) \rangle \langle S(\vec{q}) \rangle \quad (\text{Equação 11})$$

A equação 11 fundamenta diferentes análises de SAXS, dentre elas estão os métodos independentes de forma, que ajustam a curva de espalhamento obtida sem precisar diretamente de informações sobre a forma da partícula. O método de Transformada Indireta de Fourier (IFT), por exemplo, ajusta a intensidade de espalhamento em função do vetor q de forma a se obter como resultado uma função $p(r)$, onde seu formato de curva pode servir como uma estimativa para a forma da partícula, como disposto na Figura 7 (Svergun; Koch, 2003).

Figura 7 – Diferentes funções $p(r)$ para corpos geométricos.



Fonte: Adaptado de Svergun; Koch (2003).

3 OBJETIVOS

3.1 *Objetivos gerais*

Este trabalho busca elucidar os efeitos do envelhecimento sobre as propriedades reológicas de sistemas autoagregados binários de NaDC e NaTDC, em meio aquoso, na ausência e presença de CNCs e CNFs, além de investigar a influência do pH e adição de CNCs e CNFs sobre autoagregados binários e ternários de NaDC, NaTDC e NaC.

3.2 *Objetivos específicos*

Avaliar a ação do tempo sobre as propriedades reológicas de viscosidade e módulos de elasticidade e viscosidade, possibilitando identificar eventuais processos de reorganização estrutural, além de oferecer uma compreensão da evolução dos sistemas aquosos binários de NaDC e NaTDC. Também busca-se compreender como as diferentes composições e condições do meio reacional podem influenciar na estabilidade coloidal, comportamento reológico e possíveis morfologias das micelas de NaDC, NaTDC e NaC combinadas em meio aquoso. Com isso, este trabalho pode contribuir para o entendimento de propriedades físico-químicas de sistemas autoagregados de sais de bile, visando o desenvolvimento de coloides ajustáveis para diferentes especificidades de aplicações no campo de liberação modificada, por exemplo.

4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Todo procedimento experimental foi realizado sob condições ambientes de temperatura e pressão. Foram preparados sistemas aquosos binários de NaDC e NaTDC, na ausência e presença de CNCs e CNFs, os quais foram submetidos somente a caracterizações reológicas nos modos rotacional e oscilatório após diferentes períodos de tempo afim de verificar como a estruturação e propriedades reológicas são afetadas pelo tempo. Além disso, também foram obtidos sistemas binários e ternários de NaDC, NaTDC e NaC na ausência e presença de CNCs e CNFs em meios ácido e básico com a finalidade de avaliar as diferentes estruturas supramoleculares obtidas em função do pH. Estas amostras foram caracterizadas por reologia, potencial zeta e SAXS afim de se obter uma melhor descrição físico-química destes sistemas.

4.1 Materiais

Foram utilizados deoxicolato de sódio (NaDC) (CAS-No: 302-95-4; Lote VM1022604 219) [414,55 g mol⁻¹], taurodeoxicolato de sódio (NaTDC) (CAS-No: 1180-95-6; Lote 3878873) [521,70 g mol⁻¹] e colato de sódio (NaC) (CAS-No: 206986-87-0; Lote SLCP7115) [430,55 g mol⁻¹], adquiridos na Merck Millipore[®], e dispersões de CNCs 0,56% e CNFs 0,94% (m/v), obtidas por hidrólise ácida e oxidação mediada por TEMPO, respectivamente, extraídas de *Pennisetum purpureum* (capim-elefante). As partículas de CNCs possuem comprimento de 130 ± 52 nm e 8 ± 4 nm de diâmetro, razão de aspecto de 23 ± 9 e potencial zeta de -41 ± 5 mV, enquanto que as CNFs apresentam 0,6 ± 0,2 µm de comprimento e 14 ± 5 nm de diâmetro, razão de aspecto de 53 ± 18 e potencial zeta de -46 ± 4 mV (Zambuzi *et al.*, 2021; Nascimento; Rezende, 2018). Para os ajustes de pH, foram utilizadas soluções estoque à 0,25 e 1,00 mol L⁻¹ de hidróxido de sódio (NaOH) (CAS-No: 1310-73-2; Lote 41610) (Fmaia[®]) e de ácido clorídrico (HCl) (CAS-No: 7647-01-0; Lote 2404152579) (Êxodo Científica[®]). Os reagentes foram utilizados da maneira como foram obtidos, enquanto que as dispersões de CNCs e CNFs foram disponibilizadas já sintetizadas em parceria com o Laboratório de Química e Morfologia de Biomassa (LaQuiMoBio) pela Prof.^a Dr.^a Camila Alves de Rezende (IQ – UNICAMP).

4.2 Preparo das amostras

As amostras foram preparadas a partir da adição de massa dos sais de bile em volume de dispersão aquosa de CNCs ou CNFs, enquanto os controles foram preparados apenas com adição dos sais de bile em volume de água destilada. As composições das amostras preparadas estão dispostas na Tabela 2, de modo que as quantidades utilizadas dependeram do volume final do sistema. Durante o preparo das amostras do estudo de efeito do pH foram adicionadas gotas de soluções de NaOH e HCl para se obter sistemas em meio ácido e básico, não havendo ajuste e medição de pH para as amostras do estudo do tempo. Todas as amostras foram submetidas a agitação magnética *overnight*. Em seguida, as amostras em meio ácido e básico tiveram o pH novamente aferido para identificar possíveis variações.

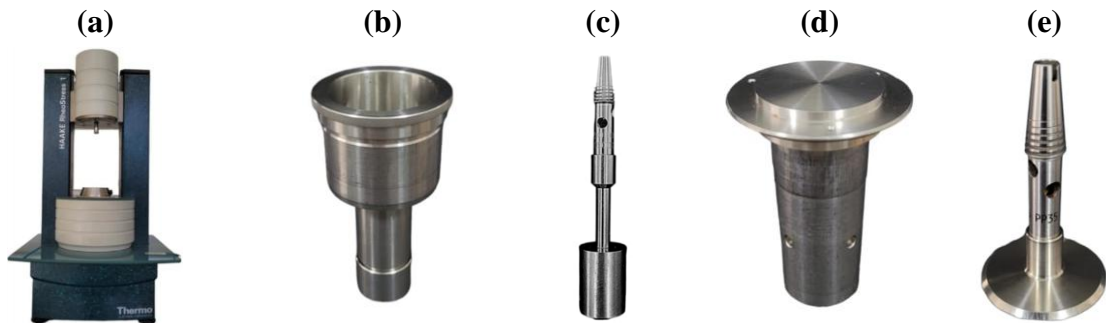
Tabela 2 – Composições dos sistemas preparados neste trabalho.

Estudo	NaDC:NaTDC:NaC (mM)	CNCs ou CNFs (g L ⁻¹)	pH
Tempo	50:50:0 ; 50:100:0 ; 100:50:0 ; 100:100:0	0 ; 4,8	—
Efeito do pH	50:0:50 ; 50:0:100 ; 100:0:50 ; 100:0:100 50:50:0 ; 50:100:0 ; 100:50:0 ; 100:100:0 0:50:50 ; 0:50:100 ; 0:100:50 ; 0:100:100 50:50:50 ; 50:50:100 ; 50:100:50 ; 50:100:100 100:50:50 ; 100:50:100 ; 100:100:50 ; 100:100:100	0 ; 4,8	5,0 ; 10,0

4.3 Reologia

Para realizar as medidas de reologia foi utilizado o equipamento HAAKE RheoStress 1 (Thermo Fisher Scientific®) (Figura 8a) . Os ensaios reológicos foram feitos com o sistema de copo e rotor de geometria Z20 Din Ti (Figura 8b e 8c, respectivamente). Para os casos em que os sistemas estivessem visualmente mais elásticos, foi utilizado o sistema placa-placa com as geometrias P61 como base e PP35 Ti como rotor (Figura 8d e 8e, respectivamente).

Figura 8 – Equipamento HAAKE RheoStress 1 (a) e conjuntos de geometrias Z20 Din Ti de base (b) e rotor (c) e P61 de base (d) e rotor PP35 Ti (e).



Fonte: Arquivo pessoal.

As medidas foram realizadas dentro da região de viscoelasticidade linear, determinada por varreduras dinâmicas de deformação. Para o estudo do tempo, as caracterizações foram realizadas com uma, quatro e doze semanas decorridas após o preparo das amostras. A temperatura foi controlada por banho termostático HAAKE C35 com controladora HAAKE AC 200 (Figura 9) (Thermo Fisher Scientific®), com precisão de 0,01 °C, de modo que as medidas foram realizadas à $25,00 \pm 0,05$ °C. Foram conduzidos os ensaios: (i) varredura dinâmica de deformação com tensão de cisalhamento (τ) variando de 0,1 à 10 Pa com frequência angular (ω) constante em $6,283 \text{ rad.s}^{-1}$ (1 Hz); (ii) rotacional com taxa de cisalhamento ($\dot{\gamma}$) variando de 0,01 à 200 s^{-1} ; (iii) oscilatório de frequência com τ constante em 0,4 Pa e ω variando de $0,06283$ à $62,83 \text{ rad.s}^{-1}$ (0,01 à 10 Hz) e de $0,1$ à 20 rad.s^{-1} (0,01592 à 3,183 Hz) para os estudos do tempo e efeito do pH, respectivamente.

Figura 9 – Equipamentos HAAKE C35 e AC 200.

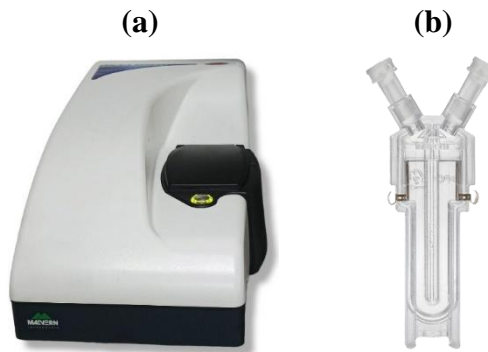


Fonte: Arquivo pessoal.

4.4 Potencial Zeta

O potencial zeta foi medido utilizando o equipamento Zetasizer NanoZS90 (Figura 10a) (Malvern Instrumentos[®]), equipado com laser HeNe com $\lambda_0 = 633 \text{ nm}$, disponibilizado pelo Laboratório Nacional de Biorrenováveis (LNBR) no Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM) (Proposta: 20251475). As amostras foram inseridas em célula capilar (DTS1070, Figura 10b), com medidas realizadas a $25,0 \text{ °C}$ e em triplicata, tendo as médias e desvios obtidos pelo software Zetasizer[®].

Figura 10 – Equipamento Zetasizer NanoZS90 (a) e célula capilar DTS1070 (b).

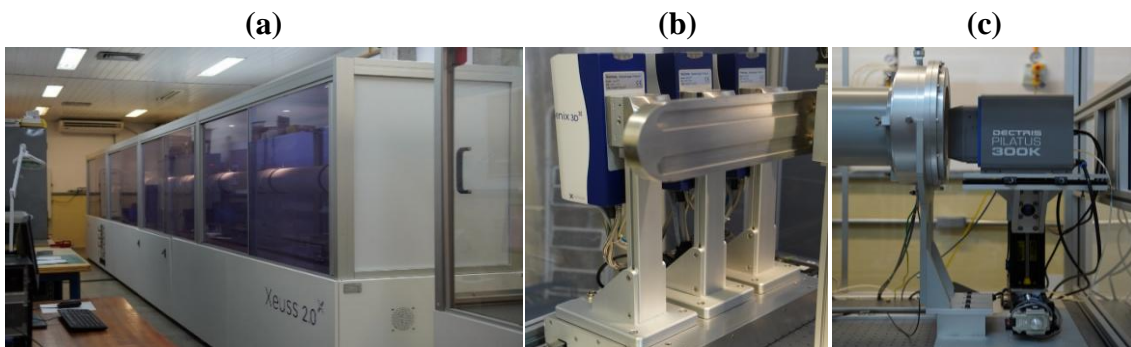


Fonte: Arquivo pessoal.

4.5 Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos

Para as análises de SAXS, as amostras foram inseridas em celas capilares de vidro e seladas com resina fotopolimerizável. As medidas foram realizadas utilizando o equipamento Xenocs Xeuss 2.0 (Figura 11a), equipado com fonte de raios X GeniX 3D selecionada para alvo de cobre ($\sim 5,4 \text{ keV}$) (Figura 11b) e detector Dectris Pilatus 300k (Figura 11c), disponibilizado em parceria com o Grupo de Fluidos Complexos (GFCx) pelo Prof. Dr. Cristiano Luis Pinto Oliveira (IF-USP). Conforme procedimento padrão para avaliar a intensidade do feixe gerado pelas amostras em suas respectivas condições de meio, as curvas de espalhamento foram corrigidos por medidas de celas vazia e contendo água com pH ajustado para 5,0 e 10,0.

Figura 11 – Equipamentos Xenocs Xeuss 2.0 (a), GeniX 3D (b) e Dectris Pilatus 300k (c).



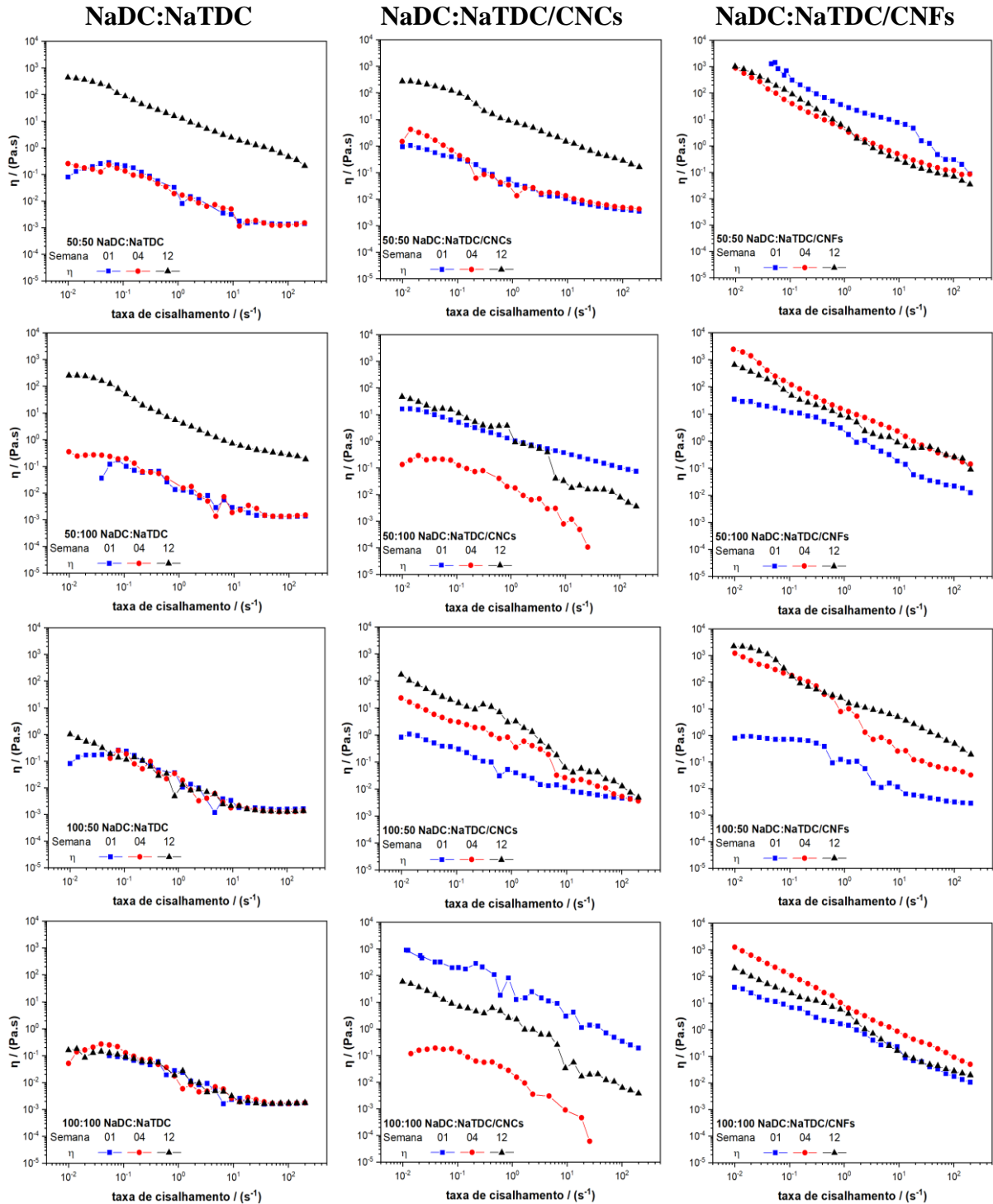
Fonte: Arquivo pessoal.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Estudo do tempo

A Figura 12 apresenta as curvas de fluxo dos sistemas ao longo do tempo.

Figura 12 – Ensaio rotacionais dos sistemas NaDC:NaTDC ao longo do tempo de 01, 04 e 12 semanas.



As amostras formadas por 100 mM de NaDC (sistemas NaDC:NaTDC 100:50 e 100:100) não apresentaram variação significativa da viscosidade aparente em função da taxa de

cisalhamento com o tempo de medida entre 01 e 12 semanas. Entretanto, um aumento significativo da viscosidade aparente foi observado para as amostras com a menor concentração de NaDC na 12ª semana (50 mM, proporções NaDC:NaTDC 50:50 e 50:100). Este resultado sugere que houve a formação de estruturas maiores com o passar do tempo, uma vez que sistemas micelares com alta viscosidade apresentam agregados maiores e uma maior densidade de entrelaçamentos (Francisco, 2010; Jora; Sabadini; Raghavan, 2020). O aumento da concentração de NaDC (100 mM, proporções NaDC:NaTDC 100:50 e 100:100) proporcionou uma estruturação mais rápida de agregados menores, possivelmente pela formação de micelas secundárias em sua maior concentração (Mukherjee *et al.*, 2016). A Tabela 3 apresenta os valores de viscosidade aparente na taxa de cisalhamento de $0,01 \text{ s}^{-1}$ para estes sistemas.

Tabela 3 – Viscosidade à taxa de cisalhamento de $0,01 \text{ s}^{-1}$ dos sistemas NaDC:NaTDC ao logo do tempo.

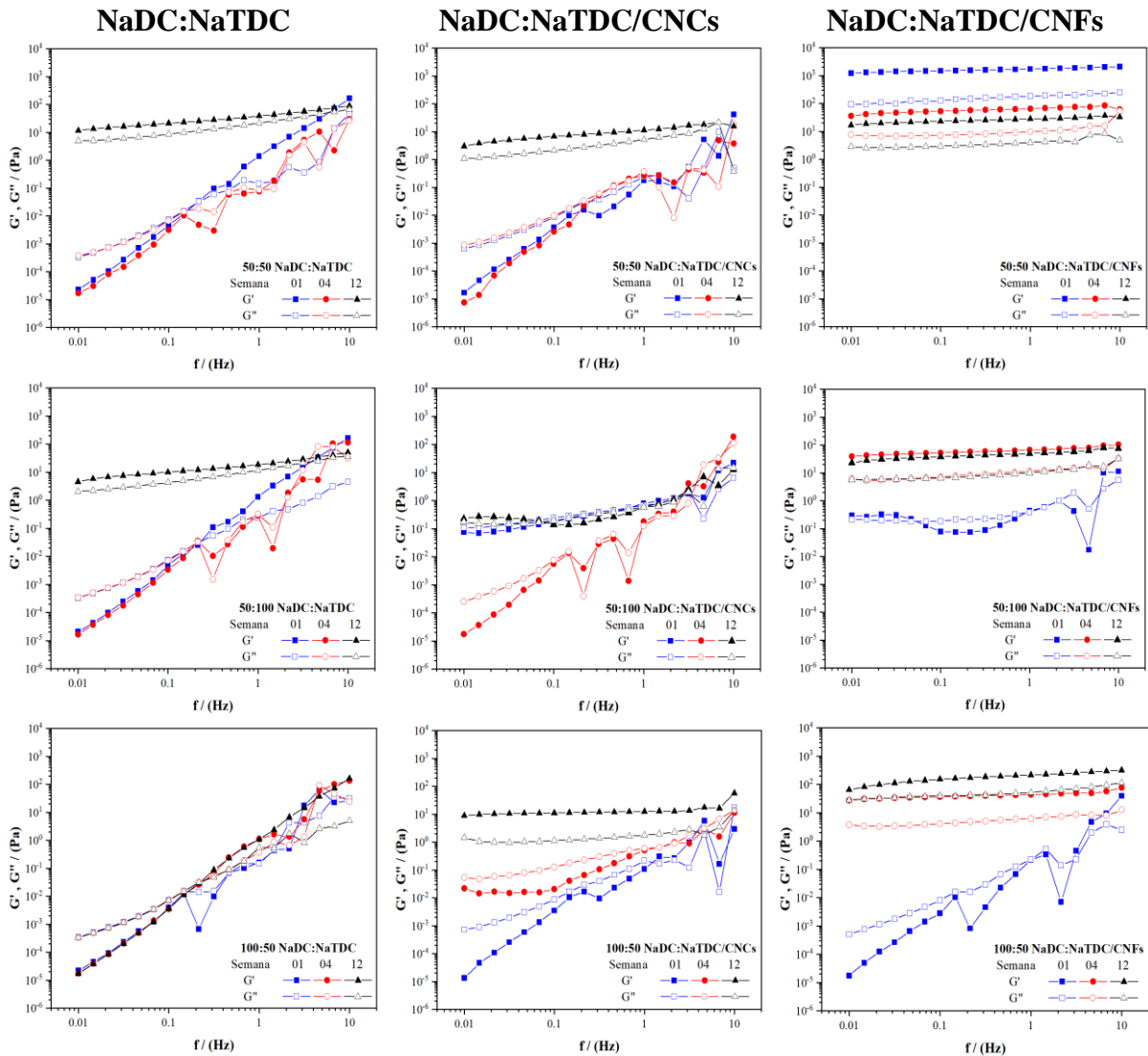
Nanocelulose ($4,8 \text{ g L}^{-1}$)	NaDC:NaTDC (mM)	η (Pa.s) / Semanas		
		01	04	12
—	50:50	0,07881	0,2524	441,5
	50:100	0,03586*	0,3434	252,9
	100:50	0,08067	0,1259**	1,016
	100:100	0,09987**	0,05014	0,1597
CNCs	50:50	0,9422	1,482	272,5
	50:100	16,12	0,1324	46,95
	100:50	0,8221	22,89	172,0
	100:100	884,9	0,1168	59,29
CNFs	50:50	1294*	876,0	1019
	50:100	34,45	2401	651,2
	100:50	0,7688	1221	2223
	100:100	38,95	1232	204,0

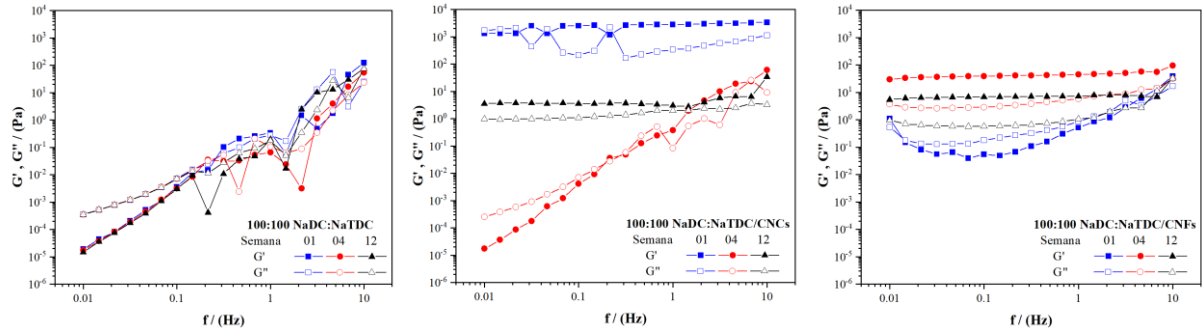
*em $0,04 \text{ s}^{-1}$; **em $0,055 \text{ s}^{-1}$. Valores de η em taxas de cisalhamento menores foram desconsiderados para estes sistemas devido erro de inércia do equipamento.

A Figura 12 e a Tabela 3 mostraram que a adição de nanocelulose conferiu aumento na estruturação dos sistemas, visto que os valores de viscosidade aparente dos sistemas sem nanocelulose são menores em qualquer um dos tempos medidos. Isso ocorre provavelmente em função de ligações de hidrogênio entre os autoagregados de sal de bile e as nanoceluloses, diminuindo as repulsões e promovendo um aumento dos entrelaçamentos (Jiang *et al.*, 2008; Tian *et al.*, 2022; Macosko, 1994). Os sistemas contendo CNFs se mostraram mais estruturados em relação aos que contém CNCs, provavelmente em função dos tamanhos alongados das CNFs que, possivelmente, formaram redes de entrelaçamentos com as micelas de sais de bile, enquanto os CNCs, que são menores, se adsorvem nos autoagregados dos sais de bile sem formar entrelaçamentos (Nascimento; Rezende, 2018; Barnes; Hutton; Walters, 1993).

As composições contendo 50mM de NaDC na presença de CNCs e a proporção 100:50 NaDC:NaTDC com ambas as nanoceluloses apresentaram aumento na viscosidade em função do tempo, sugerindo uma estruturação mais lenta dos agregados para estes sistemas. Entretanto, o fenômeno inverso aconteceu para as composições 50:50 e 50:100 contendo CNFs e 100:100 contendo ambas as nanoceluloses, isto é, ocorreu uma perda de estruturação destes sistemas com o tempo. Isso pode sugerir que a estruturação dos agregados para estes sistemas é mais rápida, onde as interações das micelas de sais de bile com CNCs e CNFs ganham e perdem força com o tempo, respectivamente, possivelmente devido aos tamanhos e cargas superficiais das nanoceluloses (Zambuzi *et al.*, 2021; Nascimento; Rezende, 2018). A Figura 13 apresenta os ensaios oscilatórios dos sistemas ao longo do tempo.

Figura 13 – Ensaio oscilatório dos sistemas NaDC:NaTDC ao longo do tempo. G' e G'' estão representados pelos símbolos preenchidos e vazados, respectivamente.





Os sistemas NaDC:NaTDC sem nanocelulose apresentaram o comportamento reológico similar ao de micelas em regime diluído, com os módulos de viscosidade (G'') dominando os de elasticidade (G') em uma ampla faixa de frequência, indicando um baixo entrelaçamento (Barnes; Hutton; Walters, 1993; Macosko, 1994; Goodwin; Hughes, 2000; Hao *et al.*, 2024) em todas as composições e tempos medidos, exceto os sistemas 50:50 e 50:100 após doze semanas que apresentaram o comportamento de hidrogéis, onde G' e G'' são independentes da frequência de oscilação (f), com $G' > G''$ (Barnes; Hutton; Walters, 1993; Macosko, 1994; Jora; Sabadini; Raghavan, 2020). Para estes casos o módulo no platô G_0 ($G' = G_0$) demonstra que os agregados estão entrelaçados, conferindo uma alta viscoelasticidade dos sistemas [Erro! Indicador não definido., Erro! Indicador não definido., Erro! Indicador não definido., Erro! Indicador não definido.]. Além disso, a relação matemática G'/G'' sugere o quão mais forte é um hidrogel em relação a outro, visto que, quão maior for essa razão mais forte e estruturado será o hidrogel (Barnes; Hutton; Walters, 1993; Macosko, 1994; Goodwin; Hughes, 2000; Jora; Sabadini; Raghavan, 2020). A adição de nanocelulose proporciona uma maior estruturação dos sistemas aquosos binários de sais de bile, visto que há formação de hidrogéis em todas as composições de sais de bile e diferentes tempos medidos. Esse aumento na estruturação em relação aos sistemas sem as nanopartículas possivelmente se deve às ligações de hidrogênio entre as nanoceluloses e as micelas dos sais de bile, podendo resultar no aumento de entrelaçamentos do sistema (Jiang *et al.*, 2008; Tian *et al.*, 2022; Macosko, 1994). A Tabela 4 apresenta os valores de G_0 e G'/G'' para os hidrogéis obtidos.

Tabela 4 – Força e grau de entrelaçamentos dos hidrogéis obtidos a partir dos sistemas NaDC:NaTDC.

Nanocelulose (4,8 g L ⁻¹)	NaDC:NaTDC (mM)	G'/G'' / Semanas		
		01	04	12
—	50:50	—	—	1,7092
	50:100	—	—	1,5613
CNCs	50:50	—	—	2,2611
	50:100	0,96547	—	0,93931

	100:50	—	0,25133	7,5274
	100:100	2,8734	—	2,4547
CNFs	50:50	10,178	6,3957	6,6194
	50:100	0,86612	6,2981	4,8325
	100:50	—	7,3523	3,5734
	100:100	0,46664	7,8436	6,6545
G_0				
(Pa)				
—	50:50	—	—	35,551
	50:100	—	—	17,823
CNCs	50:50	—	—	8,9079
	50:100	0,36649	—	0,22512
	100:50	—	0,01652	12,016
	100:100	2430,5	—	3,9803
CNFs	50:50	1614,9	58,207	25,779
	50:100	0,18494	59,824	44,151
	100:50	—	41,784	186,18
	100:100	0,13721	42,048	6,9336

Em relação aos sistemas sem adição de nanocelulose, a proporção 50:50 apresentou maiores valores de força e entrelaçamentos em relação a 50:100, provavelmente devido ao grupo taurina (presente na estrutura do NaTDC) que em maior concentração pode ter contribuído para aumentar as forças de repulsão entre os agregados em função da maior carga superficial, resultando num hidrogel mais fraco e com menos entrelaçamentos (Kong *et al.*, 2023; Azum; Rub; Asiri, 2020). A adição de CNCs e CNFs resultou em uma maior estruturação e maior grau de entrelaçamento, visto o maior número de hidrogéis formados em diferentes composições, provavelmente devido as ligações de hidrogênio estabelecidas entre as micelas dos sais de bile e as nanoceluloses (Jiang *et al.*, 2008; Tian *et al.*, 2022; Macosko, 1994).

A adição de CNFs formou mais hidrogéis do que a adição de CNCs e, além disso, os hidrogéis contendo CNFs são mais fortes. Provavelmente isso ocorre em função da estrutura mais alongada das nanofibrilas, que podem interagir com mais micelas de sais de bile do que os nanocristais, formando redes de entrelaçamentos entre as CNFs e as micelas de sais de bile (Nascimento; Rezende, 2018; Barnes; Hutton; Walters, 1993). Dentre os sistemas contendo CNCs e CNFs, existem alguns casos em que o hidrogel é mais fraco, por exemplo, para a composição 100:50 após doze semanas, onde o hidrogel contendo CNFs é mais fraco do que o que contém CNCs, embora apresente maior grau de entrelaçamentos (186,18 e 12,016 Pa, respectivamente). Nestes casos, isso provavelmente ocorre devido a uma possível anisotropia do hidrogel, que se alinha ao fluxo de cisalhamento, resultando numa menor resistência do

hidrogel à tensão aplicada (Barnes; Hutton; Walters, 1993; Macosko, 1994; De Gennes, 1990).

Os sistemas contendo CNCs aumentaram suas estruturas ao longo do tempo, visto que após doze semanas todas as composições formaram hidrogéis, e mesmo os sistemas que formaram hidrogéis em tempos menores, com o passar do tempo suas forças e entrelaçamentos aumentaram. A composição de sais de bile 100:100 foi exceção, visto que o grau de entrelaçamento diminuiu de 2430,5 para 3,9803 Pa, com uma diminuição de 0,4187 unidades em sua força. Esse decréscimo em maior magnitude do grau de entrelaçamentos comparado à diminuição da força do hidrogel ocorreu, provavelmente, devido a anisotropia do sistema que, na medida após doze semanas, possivelmente não se alinhou ao fluxo de cisalhamento, resultando em valores próximos de força, mesmo com um grau de entrelaçamentos menores (Barnes; Hutton; Walters, 1993; Macosko, 1994; De Gennes, 1990).

Os ensaios oscilatórios dos sistemas contendo CNFs sugerem que NaDC e NaTDC tem diferentes interações com as nanofibrilas de celulose. A maior concentração de NaTDC (composições 50:100 e 100:100) levou ao aumento da força e entrelaçamentos dos hidrogéis nas semanas 01 e 04. O aumento da concentração do NaDC (composição 100:50) tornou o hidrogel mais forte e mais entrelaçado na 12^a semana. Isso sugere uma estruturação mais lenta das nanofibrilas com o NaDC e intermediária com o NaTDC, possivelmente em função do grupo taurina que tem maior carga superficial, o que pode interferir nas interações com as CNFs (Kong *et al.*, 2023; Azum; Rub; Asiri, 2020). Para a composição 50:50 possivelmente a contribuição das nanofibrilas seja maior para o comportamento reológico observado, com a formação de um hidrogel mais forte e entrelaçado em uma semana, que diminui com o passar do tempo, talvez em função de repulsões eletrostáticas entre as estruturas formadas nessa maior proporção de CNFs em relação às micelas de sais de bile (Nascimento; Rezende, 2018; Barnes; Hutton; Walters, 1993).

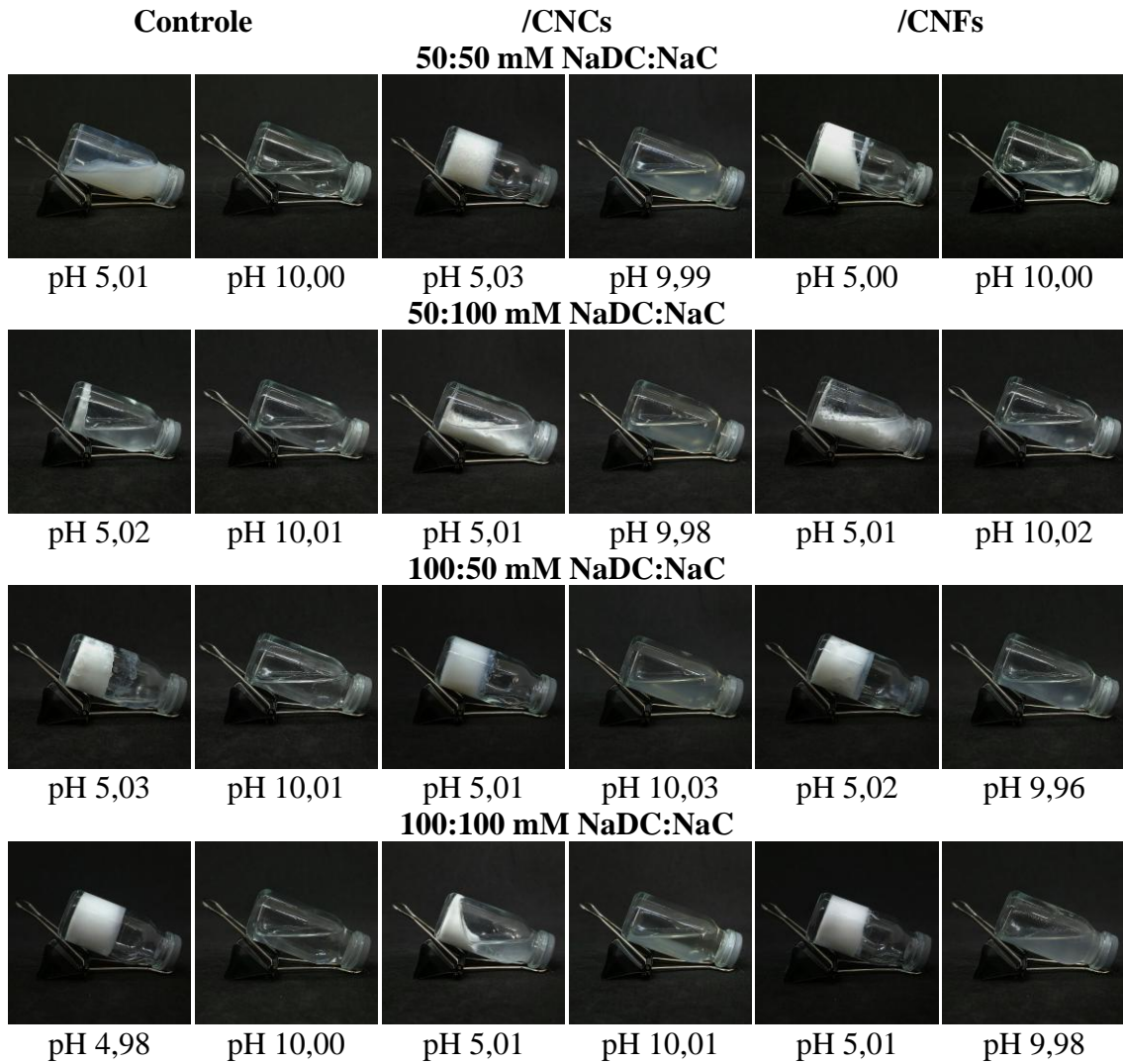
Estes resultados permitiram avaliar o efeito do tempo de 01, 04 e 12 semanas sobre o comportamento reológico dos hidrogéis obtidos em diferentes composições. Este trabalho tem como potencial aplicação destes sistemas como plataformas de liberação modificada de espécies de interesse farmacológico e cosmético, por exemplo.

5.2 Estudo de pH

5.2.1 Sistemas aquosos binários de sais de bile

A Figura 14 apresenta as fotografias dos sistemas binários de NaDC:NaC, e a Tabela 5 apresenta os valores de potencial zeta.

Figura 14 – Fotografias dos sistemas binários de NaDC:NaC.



Fonte: Arquivo pessoal.

Tabela 5 – Valores de potencial zeta para os sistemas binários de NaDC:NaC.

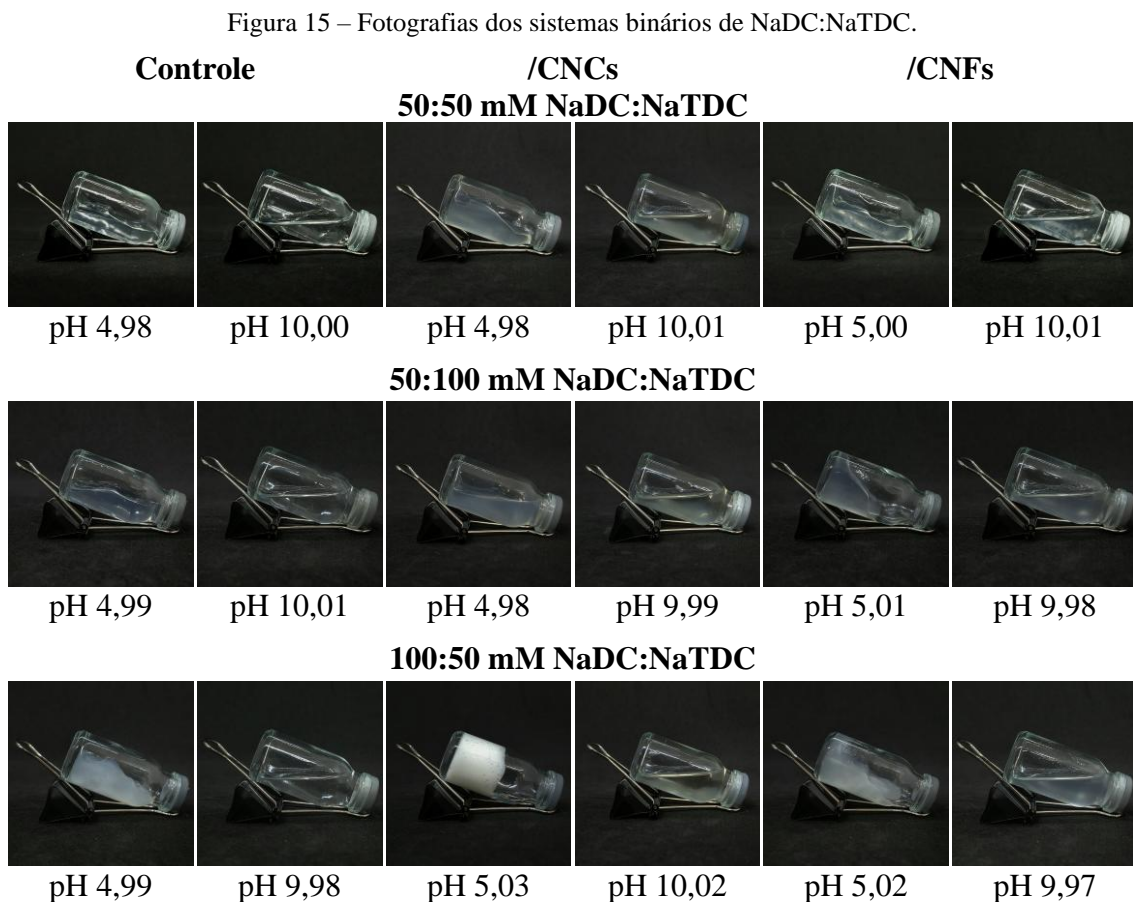
pH	NaDC:NaC (mM)	PZ (mV)		
		Controle	/ CNCs	/ CNFs
≈ 5,0	50:50	-50,2 ± 3,68	-39,7 ± 4,86	-8,02 ± 0,40
	50:100	-2,93 ± 3,46	-10,0 ± 0,08	-1,92 ± 1,23
	100:50	-33,7 ± 3,01	-20,5 ± 1,75	-14,7 ± 1,17
	100:100	-2,44 ± 2,23	-1,69 ± 1,13	-1,23 ± 0,13
≈ 10,0	50:50	-22,0 ± 2,00	-22,6 ± 5,92	-25,1 ± 1,06
	50:100	-7,85 ± 3,08	-23,2 ± 1,71	-24,7 ± 2,86
	100:50	-7,42 ± 1,06	-26,1 ± 5,55	-36,3 ± 0,86
	100:100	-23,6 ± 1,64	-17,8 ± 0,38	-36,9 ± 3,61

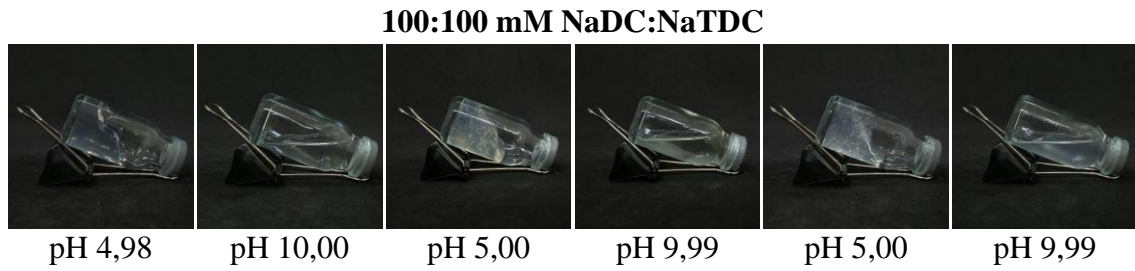
As fotografias mostraram que em meio ácido os sistemas formam precipitados, uma vez que o pH 5 é um valor próximo aos valores de pK_a do NaDC ($\approx 6,25$) e do NaC ($\approx 5,21$), deslocando seus equilíbrios e aumentando a quantidade disponível no meio de suas formas

ácidas, as quais são insolúveis em temperatura ambiente. As micelas em solução podem absorver os ácidos formados até certo ponto, de forma que após estarem saturadas, a precipitação dos ácidos excedentes acontece (Carey; Small, 1972; Hofmann; Mysels, 1992). O processo de absorção das formas ácidas pode ser a razão pela qual os sistemas em meio ácido apresentaram coloração esbranquiçada, mesmo nos casos sem formação macroscópica de precipitado. Esse fenômeno de absorção também pode justificar os valores de potencial zeta em módulo acima de 30 mV, condizentes a dispersões estáveis, enquanto a saturação das micelas e precipitação dos ácidos excedentes podem justificar os valores em módulo de até 20,5 mV, referentes a sistemas instáveis e com presença de precipitados (Clogston; Patri, 2011; Selvamani, 2019).

Em meio básico, a adição de CNCs e CNFs aumentou a estabilidade coloidal dos sistemas, sugerindo que a maior presença de carboxilas (adição de nanocelulose) parcialmente desprotonadas (aumento do pH) pode ter resultado no aumento das cargas superficiais dos agregados formados pelas micelas dos sais de bile e as nanoceluloses, aumentando as forças de repulsão entre os agregados e mantendo os sistemas dispersos (Clogston; Patri, 2011).

A Figura 15 e a Tabela 6 apresentam, respectivamente, as fotografias e valores de potencial zeta dos sistemas binários de NaDC:NaTDC.





Fonte: Arquivo pessoal.

Tabela 6 – Valores de potencial zeta para os sistemas binários de NaDC:NaTDC.

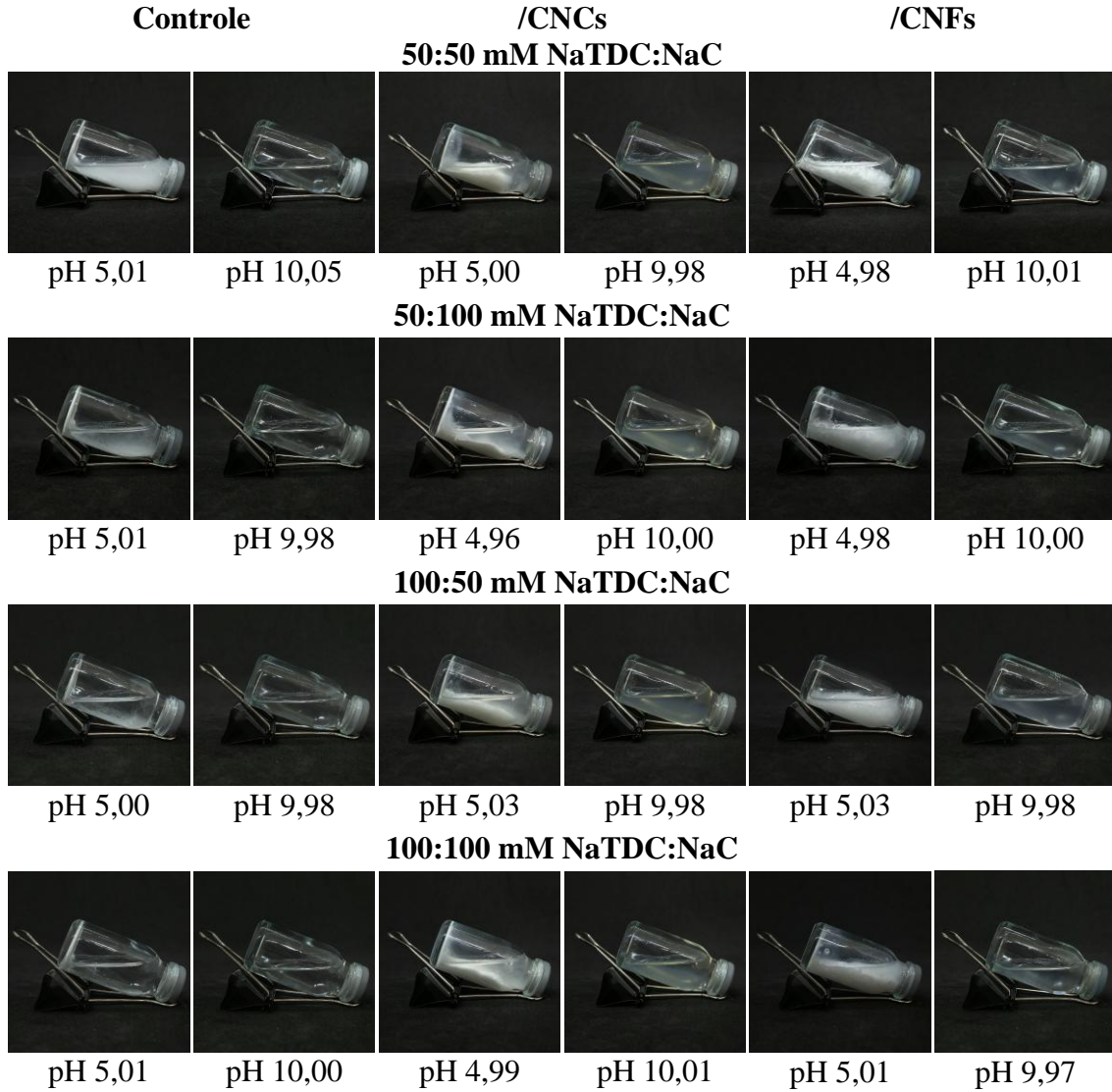
pH	NaDC:NaTDC (mM)	PZ (mV)		
		Controle	/ CNCs	/ CNFs
≈ 5,0	50:50	-105 ± 6,47	-60,9 ± 6,94	-73,9 ± 4,76
	50:100	-67,9 ± 0,76	-69,9 ± 8,30	-60,3 ± 8,49
	100:50	-40,4 ± 10,7	-23,1 ± 1,27	-63,8 ± 1,11
	100:100	-24,1 ± 1,59	-45,2 ± 3,33	-33,9 ± 0,81
≈ 10,0	50:50	-59,3 ± 1,64	-24,7 ± 3,50	-66,9 ± 1,21
	50:100	-20,1 ± 0,25	-18,3 ± 0,87	-30,4 ± 4,37
	100:50	-14,1 ± 1,10	-17,1 ± 0,76	-29,8 ± 1,30
	100:100	-19,7 ± 1,10	-16,7 ± 0,96	-30,4 ± 1,17

Diferentemente dos sistemas NaDC:NaC, a maioria dos sistemas binários de NaDC:NaTDC apresentaram maior transparência em todos os valores de pH, sendo visível a precipitação de cristais apenas no sistema 100:50 mM NaDC:NaTDC em pH 5 com CNCs. Os valores de potencial zeta em módulo foram maiores para os sistemas NaDC:NaTDC, sugerindo maior estabilidade coloidal dos sistemas. Isso pode ser explicado pelo grupo taurina presente no NaTDC que tem como consequência o menor valor de pK_a ($\approx 1,95$) comparado aos outros sais, impedindo sua precipitação em pH 5 (Carey; Small, 1972; Hofmann; Mysels, 1992).

Os sistemas 100:50 em meio ácido apresentaram indícios de terem se aproximado da saturação das micelas formadas devido a maior turbidez observada. Isso pode estar relacionado com maior proporção e concentração de NaDC em relação ao NaTDC, que resulta em uma maior quantidade de ácido de NaDC sendo formado e absorvido pelos autoagregados em solução. Esse fenômeno foi intensificado pela adição de CNCs, que ao interagir com os autoagregados de sais de bile em solução, pode ter diminuído a quantidade de micelas disponíveis para absorver o ácido de NaDC. Um incremento nos valores absolutos do potencial zeta foi observado com a adição de nanofibrilas (na maioria dos sistemas), sugerindo que a estrutura alongada das nanofibrilas e com hidroxilas expostas pode contribuir em maior magnitude para as cargas superficiais totais das estruturas obtidas (Nascimento; Rezende, 2018; Clogston; Patri, 2011).

A Figura 16 e a Tabela 7 apresentam, respectivamente, as fotografias e valores de potencial zeta dos sistemas binários de NaTDC:NaC.

Figura 16 – Fotografias dos sistemas binários de NaTDC:NaC.



Fonte: Arquivo pessoal.

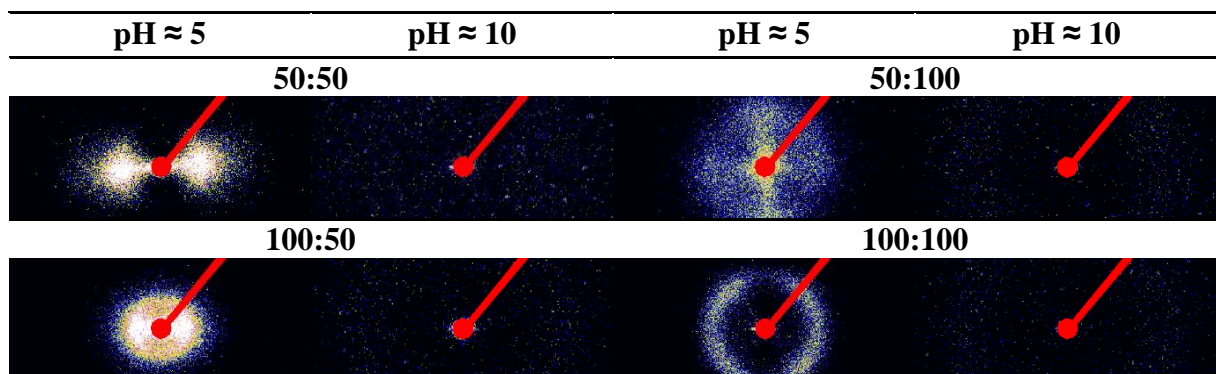
Tabela 7 – Valores de potencial zeta para os sistemas binários de NaTDC:NaC.

pH	NaTDC:NaC (mM)	PZ (mV)		
		Controle	/ CNCs	/ CNFs
≈ 5,0	50:50	-22,6 ± 15,7	-1,13 ± 0,88	-17,9 ± 3,01
	50:100	-14,9 ± 1,50	-13,4 ± 1,53	-22,1 ± 1,07
	100:50	-32,0 ± 0,53	-32,3 ± 3,88	-31,7 ± 1,00
	100:100	-9,69 ± 6,30	-10,2 ± 0,60	-17,8 ± 2,70
≈ 10,0	50:50	-8,25 ± 0,28	-23,9 ± 2,57	-34,3 ± 0,78
	50:100	-13,3 ± 0,35	-26,2 ± 0,25	-31,5 ± 0,59
	100:50	-25,4 ± 0,53	-22,7 ± 0,10	-45,0 ± 0,92
	100:100	-14,5 ± 1,91	-20,4 ± 2,51	-24,1 ± 3,56

Os sistemas NaTDC:NaC em pH 5 apresentaram maior turbidez (formação de precipitado) do que os sistemas NaDC:NaTDC. Os valores de potencial zeta para os sistemas NaTDC:NaC em pH 5 são menores em módulo do que em pH 10, corroborando que os sistemas no menor pH apresentaram instabilidade coloidal. De acordo com Mukherjee *et. al.*, o sistema binário NaDC:NaTDC apresenta maior sinergia do que o sistema NaTDC:NaC, de modo que a formação de micelas binárias é mais favorável para o primeiro caso. Isso faz com que no sistema NaTDC:NaC haja uma maior quantidade de NaC livre e, em baixo pH, sistemas NaTDC:NaC tendem a formar maior quantidade ácida de NaC que precipita no meio (Mukherjee *et al.*, 2016; Carey; Small, 1972). Entretanto, os sistemas com maior proporção e concentração de NaTDC (100:50 NaTDC:NaC) em pH 5 apresentaram valores em módulo de potencial zeta maiores, sugerindo que a maior quantidade de NaTDC disponível pode absorver o ácido de NaC formado e estabilizando com mais eficiência os agregados formados (Clogston; Patri, 2011).

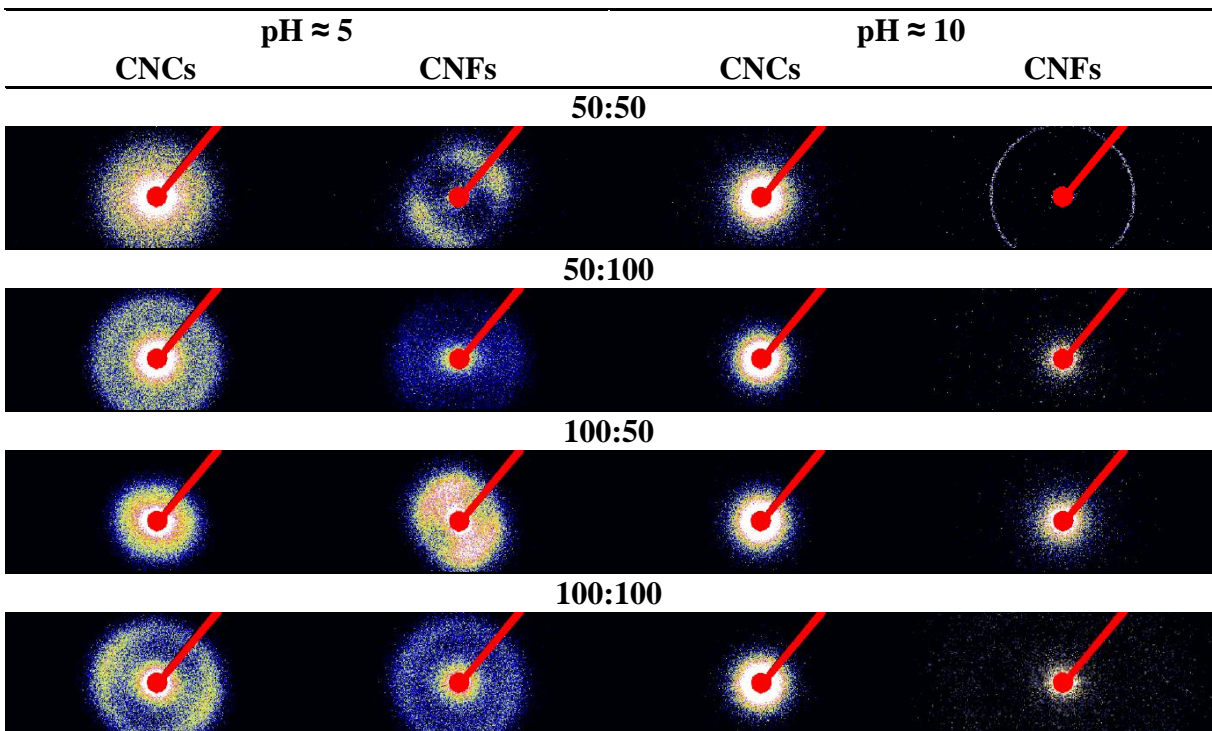
Devido à precipitação observada nos sistemas binários de NaDC:NaC e NaTDC:NaC, somente os sistemas NaDC:NaTDC foram submetidos a medidas de SAXS, uma vez que a presença de fase insolúvel compromete as medidas de espalhamento, pois o sinal passa a conter contribuição dominante desta fase (Svergun; Koch, 2003). A Figura 17 apresenta o padrão 2D de espalhamento dos sistemas controle binários de NaDC:NaTDC em meio ácido e básico.

Figura 17 – Padrão 2D de espalhamento dos sistemas controle binários de NaDC:NaTDC.



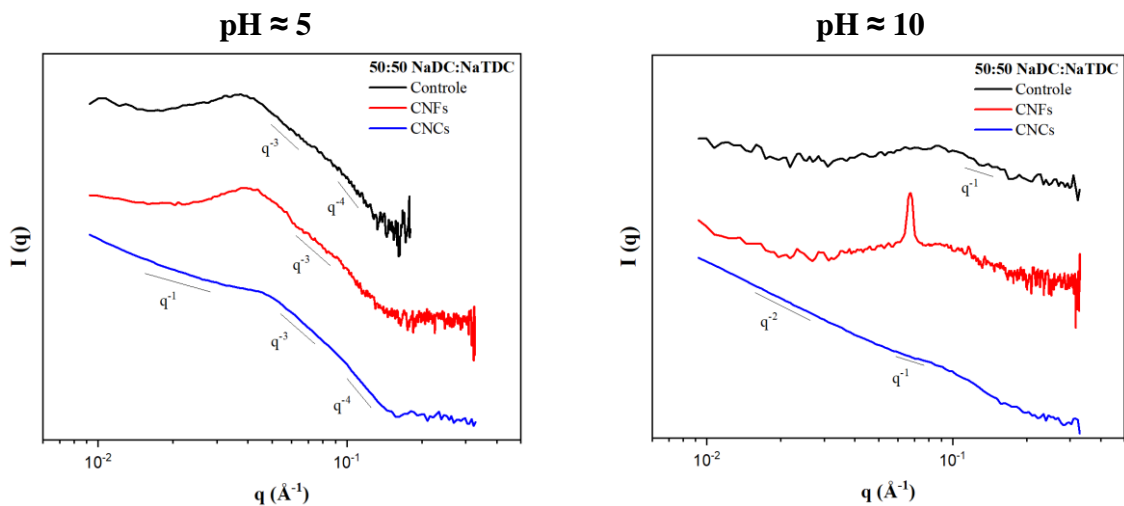
Os padrões 2D de espalhamento indicam que o meio ácido e básico induzem a formação de estruturas supramoleculares anisotrópicas e isotrópicas, respectivamente, tendo em vista os perfis de espalhamento observados. Possivelmente a protonação parcial das carboxilas dos sais de bile, induzida pelo meio ácido, resultou no aumento das interações entre as micelas, gerando um crescimento direcionado dos autoagregados. Entretanto, a desprotonação dos sais de bile em meio básico levou a diminuição dos agregados e os pontos de entrelaçamento em uma determinada direção, levando a sistemas isotrópicos. A Figura 18 apresenta o padrão 2D de espalhamento dos sistemas NaDC:NaTDC com adição de nanocelulose em meio ácido e básico.

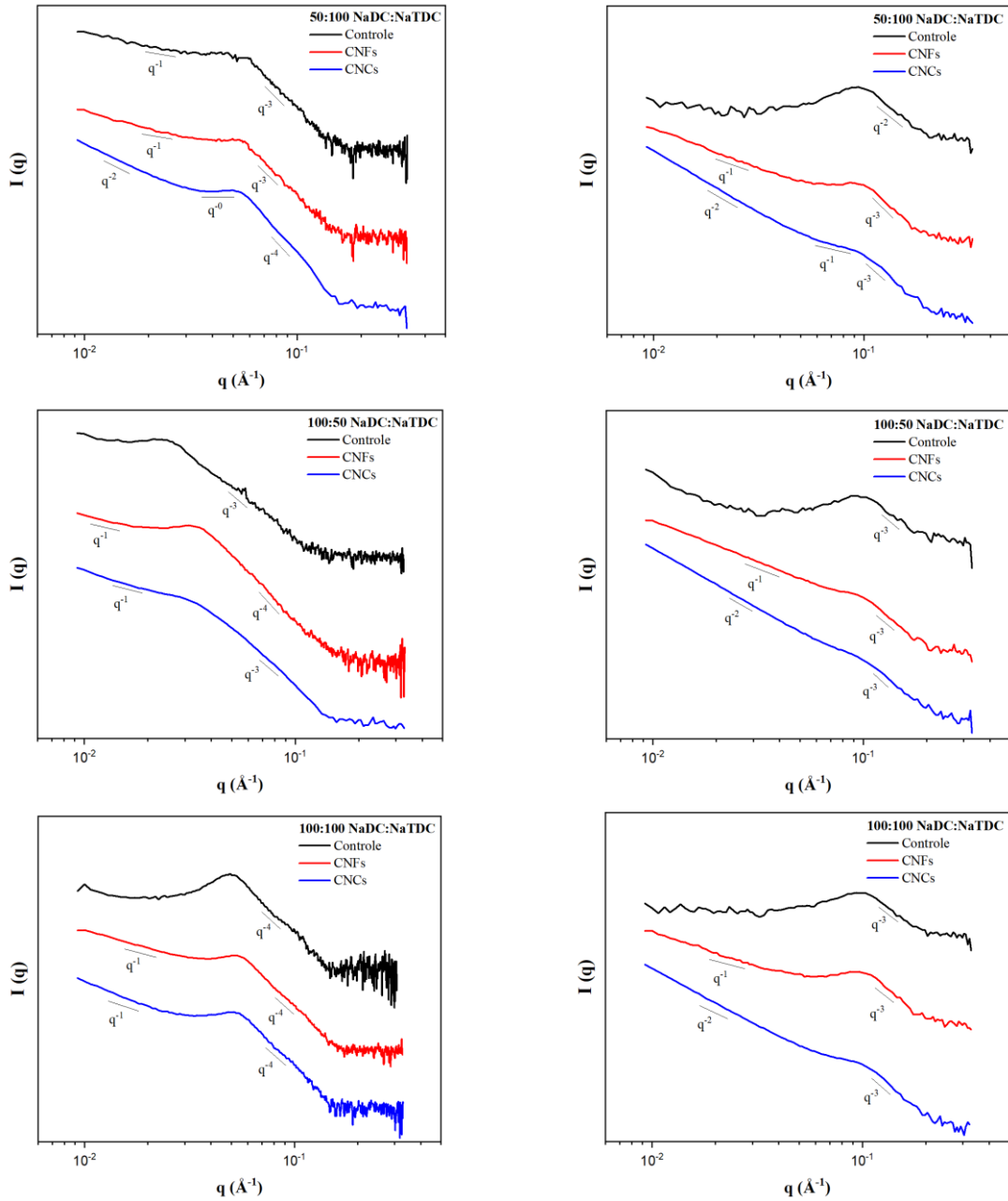
Figura 18 – Padrão 2D de espalhamento dos sistemas binários de NaDC:NaTDC com adição de CNCs ou CNFs.



Os sistemas em meio básico com adição de CNCs e CNFs são isotrópicos, como observado para os sistemas NaDC:NaTDC sem a nanocelulose. Da mesma forma, os sistemas em pH 5 contendo as nanocelulose apresentaram isotropia. Entretanto, as imagens sugerem que a adição da CNFs impede em certo grau o crescimento do agregado numa direção preferencial nos sistemas com maior concentração de NaTDC (100 mM), indicando que o sal de bile e a nanofibrila interagem de forma distinta do observado para os CNCs em pH baixo. A Figura 19 apresenta os gráficos de intensidade em função do vetor de espalhamento dos sistemas em pH 5 e 10, com suas respectivas indicações de inclinações de decaimento do vetor q .

Figura 19 – Curvas de SAXS dos sistemas binários de NaDC:NaTDC.





Os dados sugerem que diferentes estruturas foram obtidas, havendo uma mistura entre micelas de formas cilíndricas, discos ou lamelas e esféricas (Fang *et al.*, 2022; McDowall; Adams; Seddon, 2022), possivelmente devido à formação de micelas primárias e secundárias dos sais de bile (Mukherjee *et al.*, 2016). Além disso, para os sistemas em meio ácido, as altas oscilações em altos valores de q reforçam a hipótese da formação de estruturas ordenadas (McDowall; Adams; Seddon, 2022). Também foram identificados picos ou ombros nas curvas de SAXS, de modo que as distâncias entre os centros dos agregados (d) foram determinadas a partir da Lei de Bragg (equação 12) (Li *et al.*, 2016), com seus valores dispostos na Tabela 8.

$$d = \frac{2\pi}{q} \quad (\text{Equação 12})$$

Tabela 8 – Tamanhos das estruturas associados aos picos encontrados para os sistemas.

pH	NaDC:NaTDC		Tamanho (nm)	
	(mM)	NaDC:NaTDC	/CNCs	/CNFs
≈ 5,0	50:50	16,84	13,69	15,89
	50:100	10,43	11,81	11,12
	100:50	24,01	21,55	19,11
	100:100	12,82	11,44	11,75
≈ 10,0	50:50	7,163	6,346	9,299
	50:100	6,723	6,661	6,912
	100:50	6,723	7,163	6,472
	100:100	6,032	6,472	6,472

O meio ácido induziu a formação de estruturas maiores do que em meio básico, possivelmente em função do aumento de interações e de pontos de entrelaçamento, onde o aumento da concentração dos sais intensificou este fenômeno, resultando em agregados maiores. Já em meio básico, o aumento da concentração dos sais não variou os tamanhos dos agregados, sugerindo que para os casos destas estruturas isotrópicas, as maiores concentrações resultam apenas no aumento da quantidade de agregados (Carey; Small, 1972).

A adição de nanocelulose também proporcionou a formação de sistemas com estruturas mistas, podendo conter micelas cilíndricas, discos ou lamelas e esferas (Fang *et al.*, 2022; McDowall; Adams; Seddon, 2022). As oscilações em altos valores de q para os sistemas em meio ácido contendo CNFs e o sistema 100:100 contendo CNCs reforçam a hipótese da formação de estruturas ordenadas (McDowall; Adams; Seddon, 2022). A curva do sistema 50:50 contendo CNFs em meio básico também apresentou indícios da formação de estruturas anisotrópicas. Como o padrão de espalhamento 2D não demonstrou este ordenamento, estas estruturas devem ser maiores, fazendo com que seus ângulos de espalhamento sejam menores e somente detectados em medidas de Ultra-SAXS (Myers; Cohen; Bellare, 1999).

Assim como nos sistemas controle, o pH 5 induziu a formação de agregados maiores do que o pH 10, onde a protonação proporciona mais interações entre os agregados e aumenta os entrelaçamentos, de forma que a desprotonação induz o fenômeno inverso (Carey; Small, 1972). Tanto para os controles quanto para os sistemas contendo CNCs e CNFs, a composição 100:50 apresentou os maiores tamanhos em baixo pH. A maior concentração de NaDC pode ter aumentado a quantidade de seu ácido formado e, possivelmente, se aproximado da saturação das micelas presentes, mas também pode ter favorecido a formação de micelas secundárias, o que talvez resulte no aumento dos agregados (Mukherjee *et al.*, 2016).

A Figura 20 e a Tabela 9 apresentam as curvas de fluxo dos sistemas aquosos binários de NaDC:NaC e os valores de η a $0,01 \text{ s}^{-1}$, respectivamente.

Figura 20 – Curvas de fluxo dos sistemas binários de NaDC:NaC.

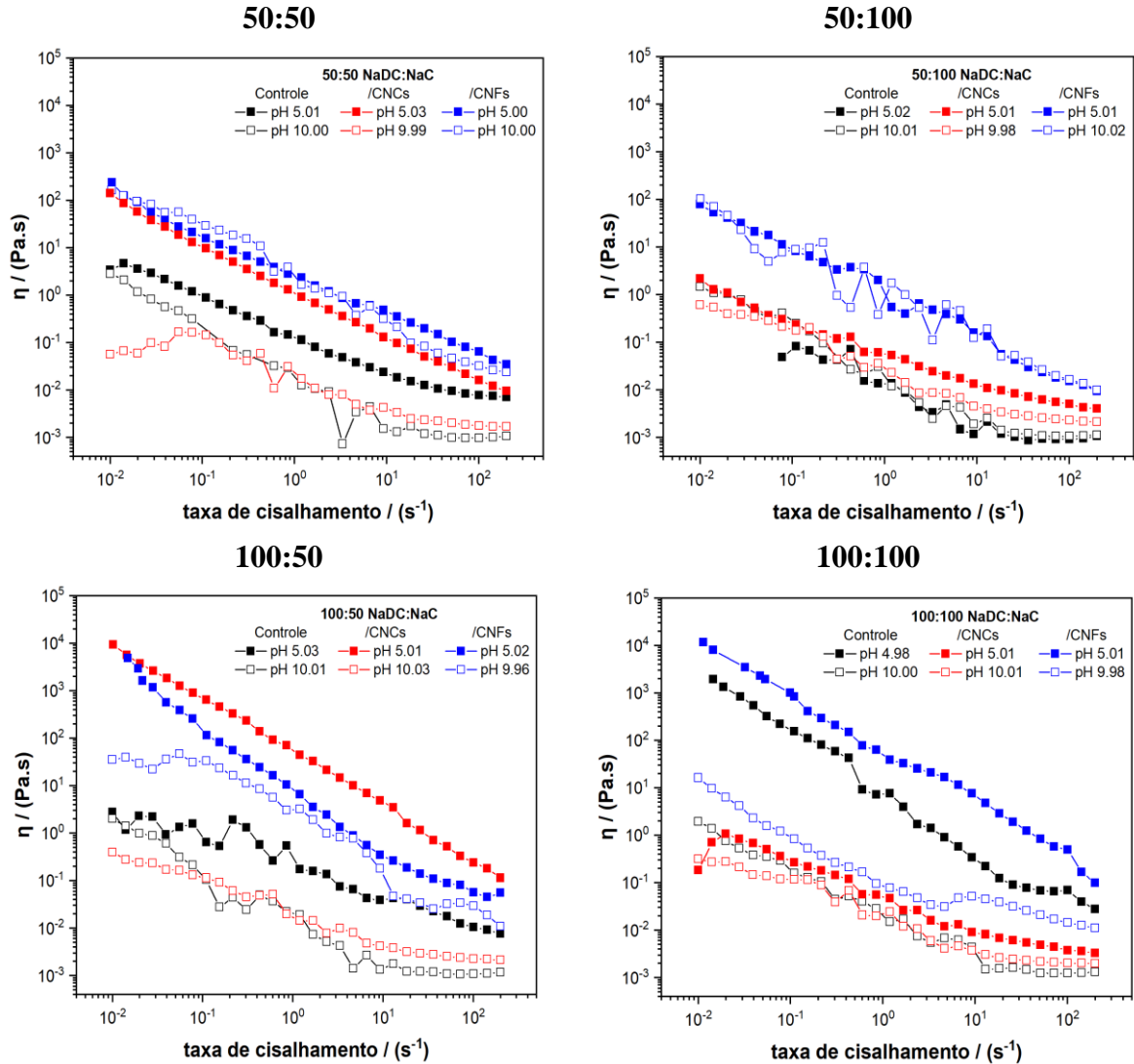


Tabela 9 – Viscosidade à taxa de cisalhamento de $0,01 \text{ s}^{-1}$ dos sistemas binários de NaDC:NaC.

pH	NaDC:NaC (mM)	η (Pa.s)		
		Controle	/ CNCs	/ CNFs
$\approx 5,0$	50:50	3,397	140,1	237,4
	50:100	0,0492*	2,179	78,45
	100:50	2,754	9360	4877
	100:100	1919	0,1842	11750
$\approx 10,0$	50:50	2,851	0,0564	164,0
	50:100	1,474	0,6066	102,7
	100:50	2,016	0,397	35,54
	100:100	1,951	0,316	16,25

* à $0,07 \text{ s}^{-1}$. Valores de η em taxas de cisalhamento menores foram desconsiderados para este sistema devido erro de inércia do equipamento.

Os sistemas sem nanocelulose em meio ácido apresentaram viscosidade aparente em função da taxa de cisalhamento maiores ou semelhantes aos sistemas sem nanocelulose em meio básico. A adição de CNF levou ao aumento dos valores de viscosidade aparente em ambos os meios ácido e básico. Entretanto, a presença de CNC praticamente não afetou ou diminuiu a viscosidade aparente, exceto para o sistema 100:50 em pH 5. A presença de CNF sugere a formação de interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio com os autoagregados dos sais de bile, podendo gerar estruturas maiores, que resulta no aumento da viscosidade (Jiang *et al.*, 2008; Tian *et al.*, 2022; Macosko, 1994).

A Figura 21 e a Tabela 10 apresentam, respectivamente, as curvas de fluxo e os valores de η à $0,01 \text{ s}^{-1}$ para dos sistemas binários de NaDC:NaTDC.

Figura 21 – Curvas de fluxo dos sistemas binários de NaDC:NaTDC.

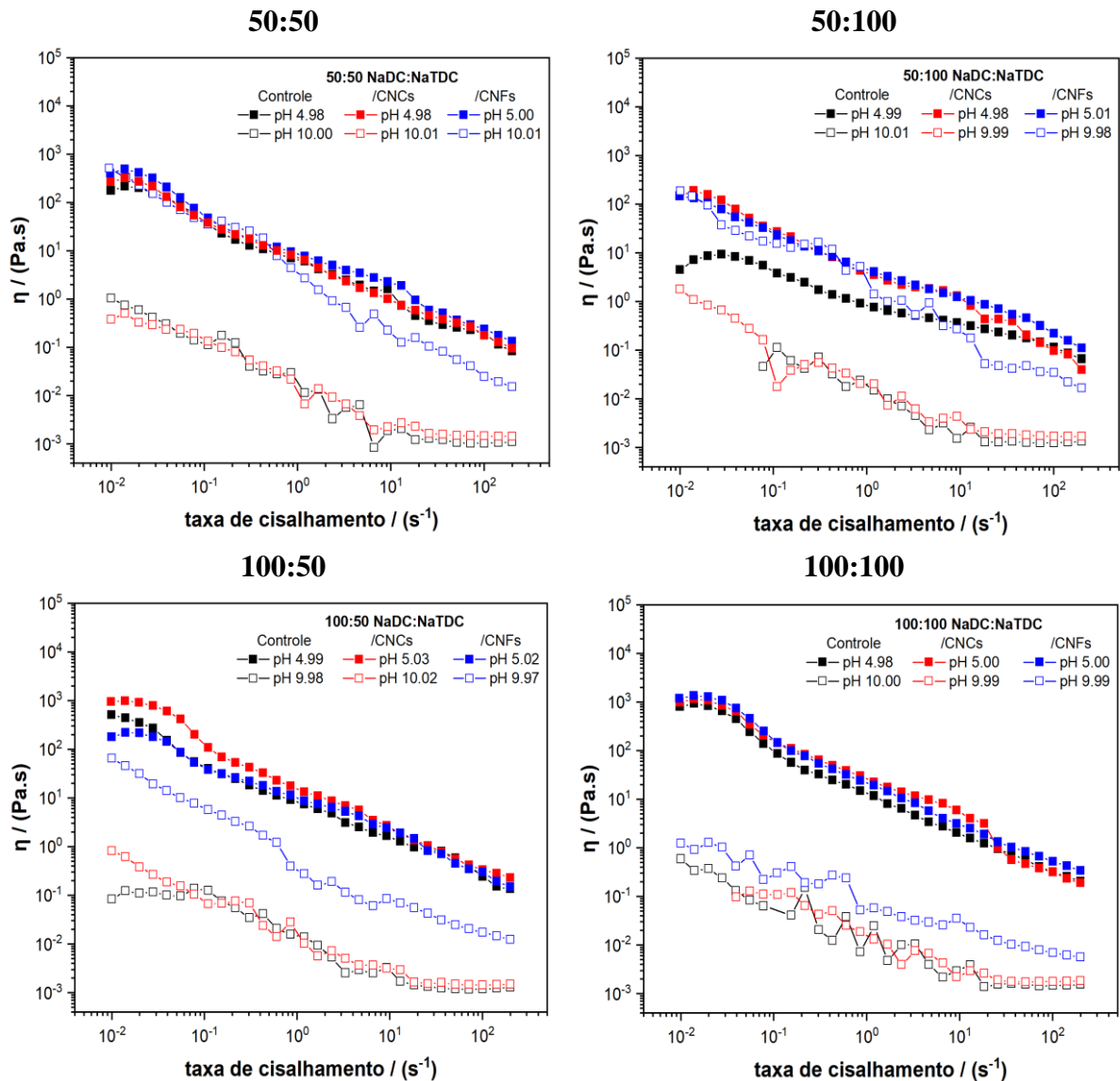


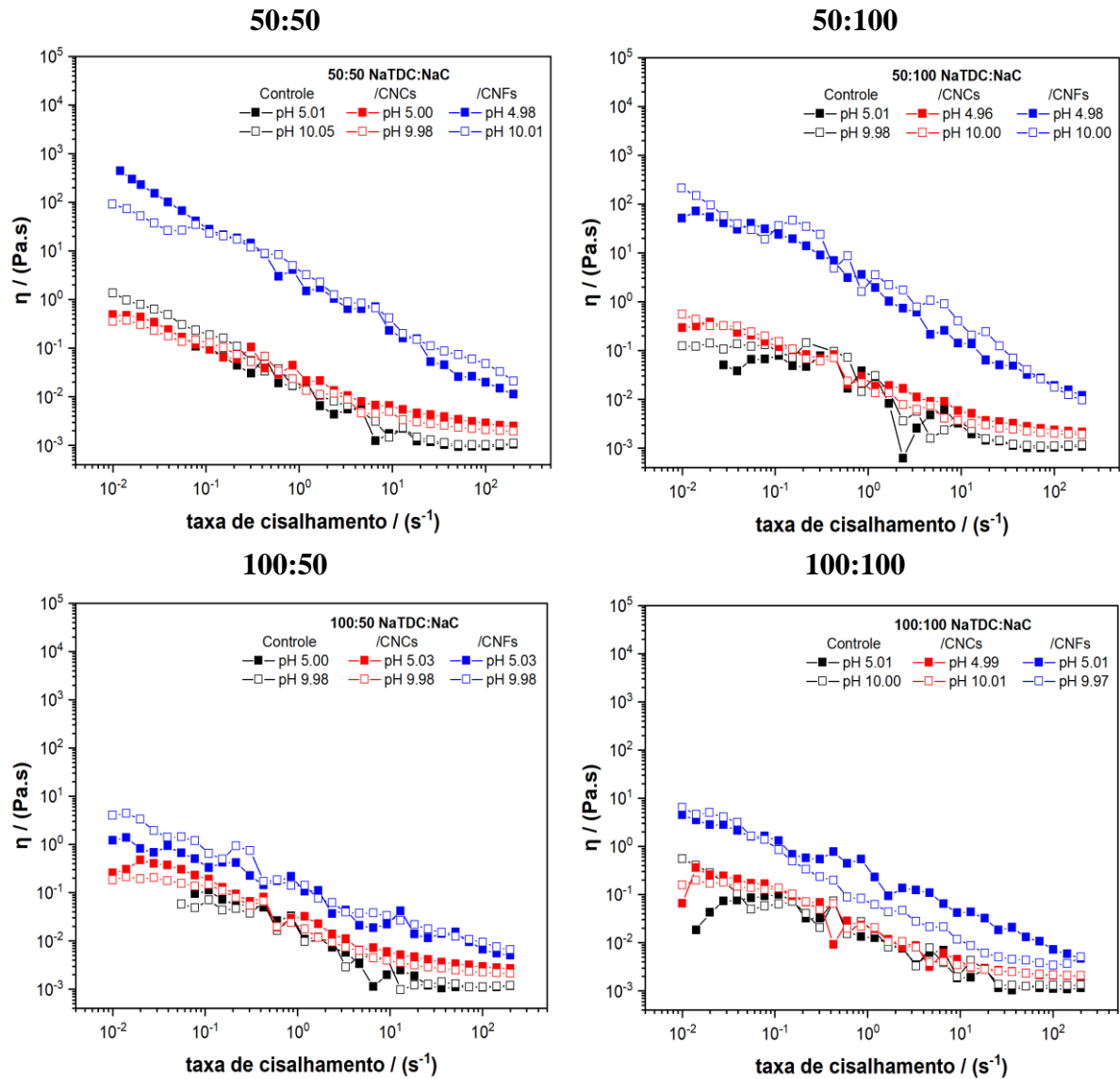
Tabela 10 – Viscosidade à taxa de cisalhamento de $0,01\text{s}^{-1}$ dos sistemas binários de NaDC:NaTDC.

pH	NaDC:NaTDC		η (Pa.s)	
	(mM)	Controle	/ CNCs	/ CNFs
$\approx 5,0$	50:50	177,9	268,1	403,9
	50:100	4,498	149,8	146,7
	100:50	513,7	959,4	179,2
	100:100	801,4	994,9	1189
$\approx 10,0$	50:50	1,052	0,383	511,5
	50:100	0,0461*	1,791	185,3
	100:50	0,0841	0,8265	65,33
	100:100	0,5922	0,0977*	1,249

* à $0,04\text{s}^{-1}$. Valores de η em taxas de cisalhamento menores foram desconsiderados para estes sistemas devido erro de inércia do equipamento.

Os sistemas em meio ácido apresentaram maior viscosidade do que em meio básico, onde a protonação parcial das carboxilas possibilita formar mais interações entre os agregados, podendo resultar em estruturas maiores em baixos valores de pH (Carey; Small, 1972; Macosko, 1994). Por exemplo, o sistema controle 100:50 em meio ácido apresentou valor de viscosidade à $0,01\text{s}^{-1}$ cerca de 6108 vezes maior do que em meio básico, reforçando a influência do pH sobre as propriedades reológicas destes sistemas (Carey; Small, 1972; Hofmann; Mysels, 1992). Em meio ácido não houve diferenças de viscosidade entre os sistemas controle e os que contém nanocelulose, sugerindo que o valor de pH é o principal parâmetro na formação dos agregados. Em meio básico, a viscosidade dos sistemas controle não difere dos sistemas contendo CNCs. Porém, a presença de CNFs induziu o aumento dos valores de viscosidade, possivelmente em função de sua estrutura possuir hidroxilas expostas, além de sua carga superficial, possibilitando formar mais interações com os autoagregados de NaDC:NaTDC, resultando em estruturas maiores e, conseqüentemente, com maior viscosidade (Tian *et al.*, 2022; Barnes; Hutton; Walters, 1993). A Figura 22 e a Tabela 11 apresentam, respectivamente, as curvas de fluxo e os valores de η a $0,01\text{s}^{-1}$ dos sistemas binários de NaTDC:NaC.

Figura 22 – Curvas de fluxo dos sistemas binários de NaTDC:NaC.

Tabela 11 – Viscosidade à taxa de cisalhamento de $0,01\text{s}^{-1}$ dos sistemas binários de NaTDC:NaC.

pH	NaTDC:NaC		η (Pa.s)		
	(mM)	Controle	/ CNCs	/ CNFs	
$\approx 5,0$	50:50	0,1092 ^{***}	0,4881	440,5	
	50:100	0,0508 [*]	0,2949	51,26	
	100:50	0,0956 ^{***}	0,2555	1,221	
	100:100	0,0186	0,0652	4,498	
$\approx 10,0$	50:50	1,373	0,3572	91,85	
	50:100	0,1244	0,5592	214,3	
	100:50	0,0584 ^{**}	0,1859	4,029	
	100:100	0,5526	0,1592	6,429	

* à $0,02\text{ s}^{-1}$; ** à $0,05\text{ s}^{-1}$; *** à $0,07\text{ s}^{-1}$. Valores de η em taxas de cisalhamento menores foram desconsiderados para estes sistemas devido erro de inércia do equipamento.

Os sistemas de NaTDC:NaC sem nanocelulose não apresentaram diferenças nos valores de viscosidade aparente em função do pH. Isso possivelmente ocorreu devido à formação de precipitado do ácido de NaC em todos os sistemas em pH 5, diminuindo obtenção de micelas e resultando em sistemas mais fluidos (Carey; Small, 1972; Macosko, 1994). A presença de CNFs resultou em sistemas com viscosidade mais pronunciada, tendo em vista que, em meio básico, o sistema 50:100 contendo CNFs apresentou viscosidade à $0,01 \text{ s}^{-1}$ cerca de 1723 vezes maior que o sistema controle.

A Figura 23 e a Tabela 12 apresentam, respectivamente, os ensaios oscilatórios e os valores de força e grau de entrelaçamento dos sistemas NaTDC:NaC com comportamento reológico de hidrogéis.

Figura 23 – Ensaio oscilatório dos sistemas binários de NaDC:NaC. G' e G'' estão representados pelos símbolos preenchidos e vazados, respectivamente.

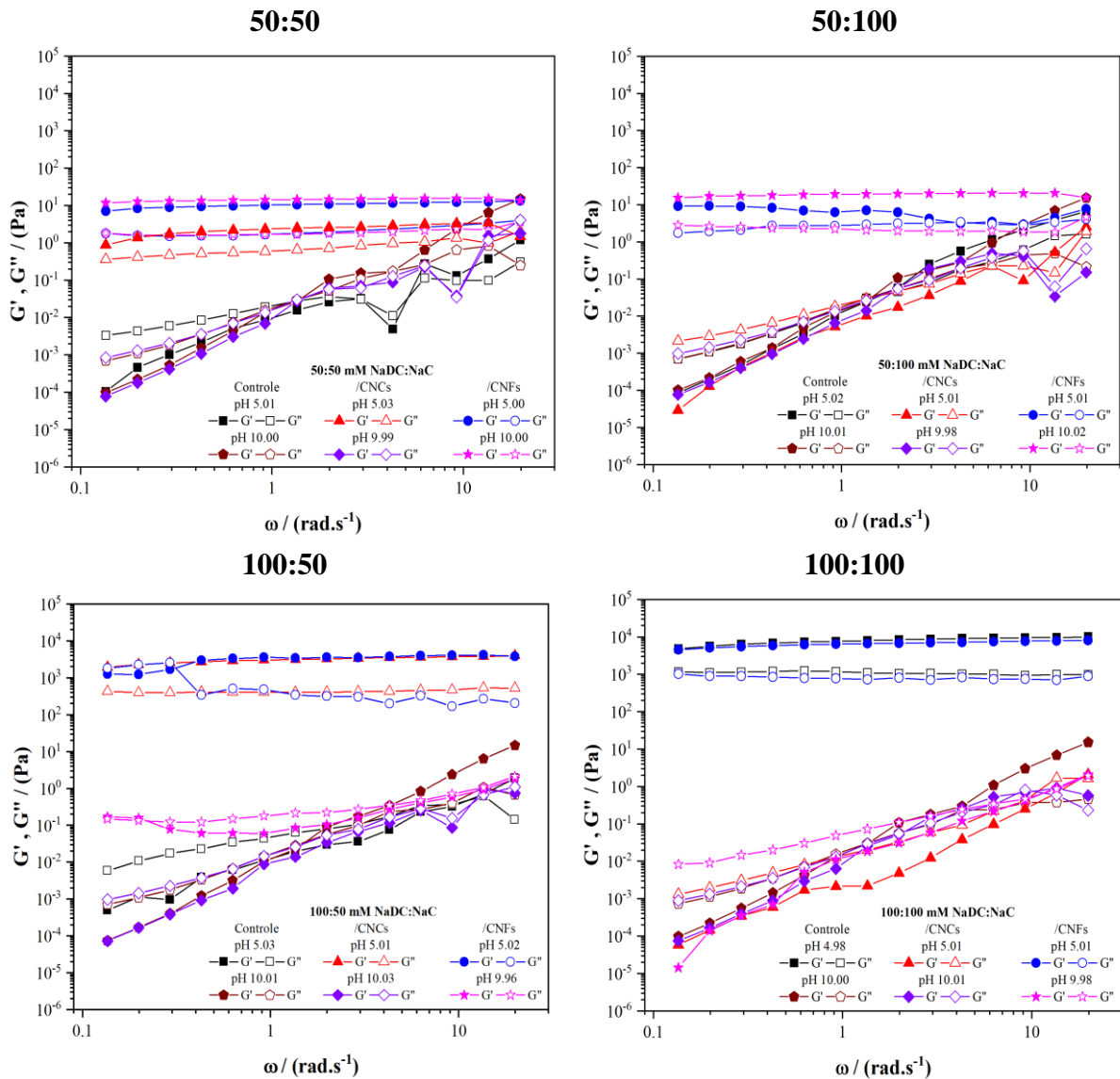


Tabela 12 – Força e grau de entrelaçamentos dos hidrogéis de NaDC:NaC.

pH	Nanocelulose (4,8 g L ⁻¹)	NaDC:NaC (mM)	G'/G''	G_0 (Pa)
≈ 5,0	—	100:100	7,3588	7936,4
	CNCs	50:50	3,2502	2,3802
		100:50	7,1931	3156,3
	CNFs	50:50	4,8346	10,625
		50:100	2,8641	7,4088
		100:50	11,592	3679,1
		100:100	8,1239	6592,8
50:50		7,1463	14,133	
≈ 10,0	CNFs	50:100	7,9240	18,747
		100:50	0,62605	0,12119

O aumento da concentração de NaDC favoreceu a formação de hidrogéis mais fortes e com maior grau de entrelaçamentos. Por exemplo, G_0 para o sistema controle 100:100 em meio ácido é de 7936 Pa, sendo o mais entrelaçado dentre os demais hidrogéis de NaDC:NaC sem nanocelulose (Carey; Small, 1972; Barnes; Hutton; Walters, 1993). A presença de nanocelulose favoreceu a formação dos hidrogéis, possivelmente em função das ligações de hidrogênio entre as hidroxilas da nanocelulose e das micelas dos sais de bile, além das interações eletrostáticas das cargas superficiais destes componentes dos sistemas.

O meio ácido induziu a formação de hidrogéis, onde a protonação parcial das carboxilas pode proporcionar o aumento das interações. Já com estes grupos parcialmente desprotonados pelo meio básico, os sistemas apresentam comportamento de micelas em regime diluído, onde os entrelaçamentos diminuem e os autoagregados podem estar mais afastados, interagindo menos entre si e resultando em sistemas menos viscoelásticos (Carey; Small, 1972; Macosko, 1994). Entretanto, em meio básico a presença de CNFs favoreceu a formação dos hidrogéis, provavelmente em função de sua estrutura alongada e com hidroxilas expostas, podendo aumentar os pontos de entrelaçamento entre os agregados, aumentando seus tamanhos e, conseqüentemente, a viscoelasticidade dos sistemas neste pH (Carey; Small, 1972; Hofmann; Mysels, 1992).

Os ensaios oscilatórios dos sistemas binários de NaDC:NaTDC estão apresentados na Figura 24. A Tabela 13 apresenta os valores de força e grau de entrelaçamento dos sistemas com comportamento reológico de hidrogéis.

Figura 24 – Ensaio oscilatório dos sistemas binários de NaDC:NaTDC. G' e G'' estão representados pelos símbolos preenchidos e vazados, respectivamente.

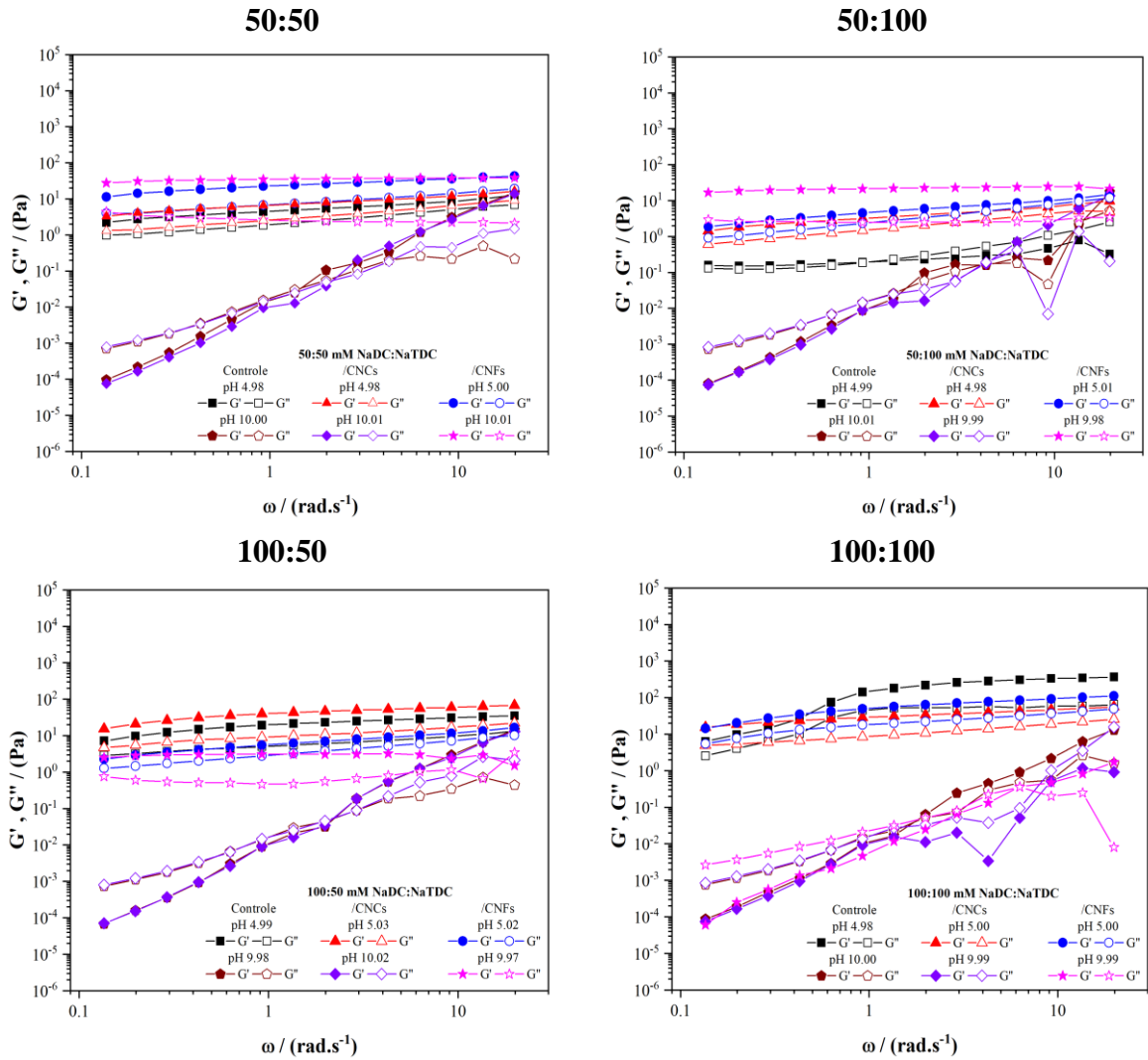


Tabela 13 – Força e grau de entrelaçamentos dos hidrogéis de NaDC:NaTDC.

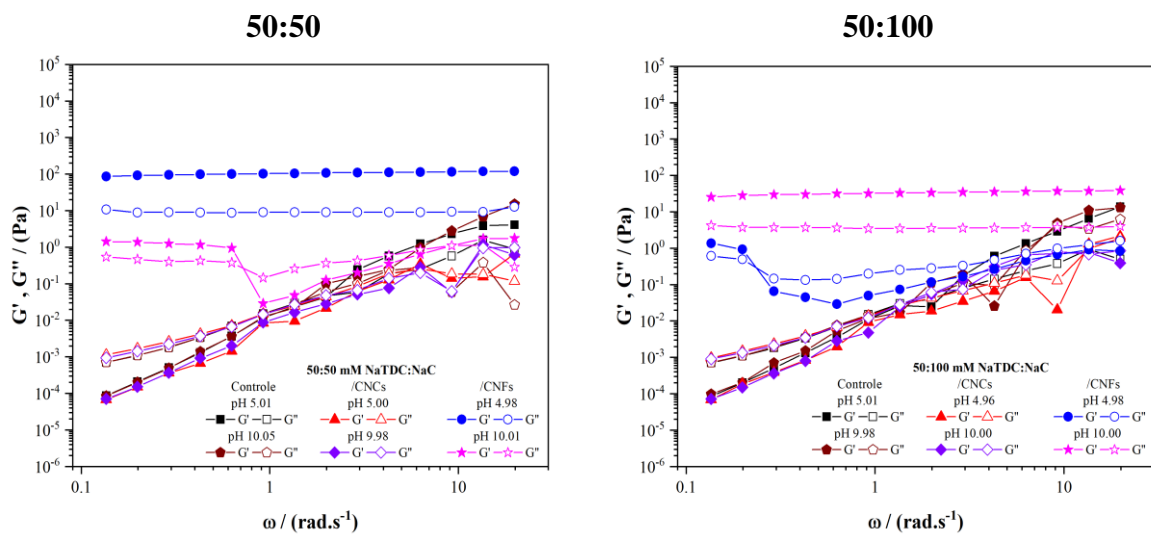
pH	Nanocelulose (4,8 g L ⁻¹)	NaDC:NaTDC (mM)	G'/G''	G_0 (Pa)
$\approx 5,0$	—	50:50	2,6729	0,14833
		50:100	1,1998	0,16102
		100:50	3,3555	21,838
		100:100	4,7144	184,32
	CNCs	50:50	2,8055	2,3154
		50:100	1,8413	4,3764
		100:50	3,8112	43,746
		100:100	2,7891	33,657
	CNFs	50:50	4,8345	10,625
		50:100	1,4945	6,3774
		100:50	1,7341	7,4948
		100:100	2,6112	60,701

$\approx 10,0$	CNFs	50:50	7,1463	14,133
		50:100	7,9825	21,535
		100:50	4,3711	2,9343

Todos os sistemas em meio ácido formaram hidrogéis, sugerindo sinergia de NaDC:NaTDC em baixo pH para obtenção de sistemas mais viscoelásticos. A protonação parcial das carboxilas presentes, induzida pelo meio ácido, possibilita mais interações entre os autoagregados, aumentando os entrelaçamentos e resultando em sistemas mais viscoelásticos (Mukherjee *et al.*, 2016; Carey; Small, 1972; Macosko, 1994). O aumento da concentração dos sais de bile favoreceu o aumento de força e grau de entrelaçamento dos hidrogéis, visto que o sistema controle 100:100 apresentou os maiores valores de $G'/G'' = 4,7144$ e $G_0 = 184,32$ Pa. Com os sais de bile mais concentrados e parcialmente protonados em função do meio ácido, mais interações podem se formar, gerando agregados maiores e mais entrelaçados (Barnes; Hutton; Walters, 1993). A formação de hidrogéis para os sistemas binários de NaDC:NaC em meio básico ocorreu provavelmente devido a adição da nanocelulose, sugerindo que a estrutura alongada da CNF leva a formação de entrelaçamentos entre os agregados, resultando em sistemas mais viscoelásticos (Barnes; Hutton; Walters, 1993; Tian *et al.*, 2022).

Os ensaios oscilatórios dos sistemas binários de NaTDC:NaC estão apresentados na Figura 25. A Tabela 14 apresenta os valores de força e grau de entrelaçamento dos sistemas com comportamento reológico de hidrogéis.

Figura 25 – Ensaio oscilatório dos sistemas binários de NaTDC:NaC. G' e G'' estão representados pelos símbolos preenchidos e vazados, respectivamente.



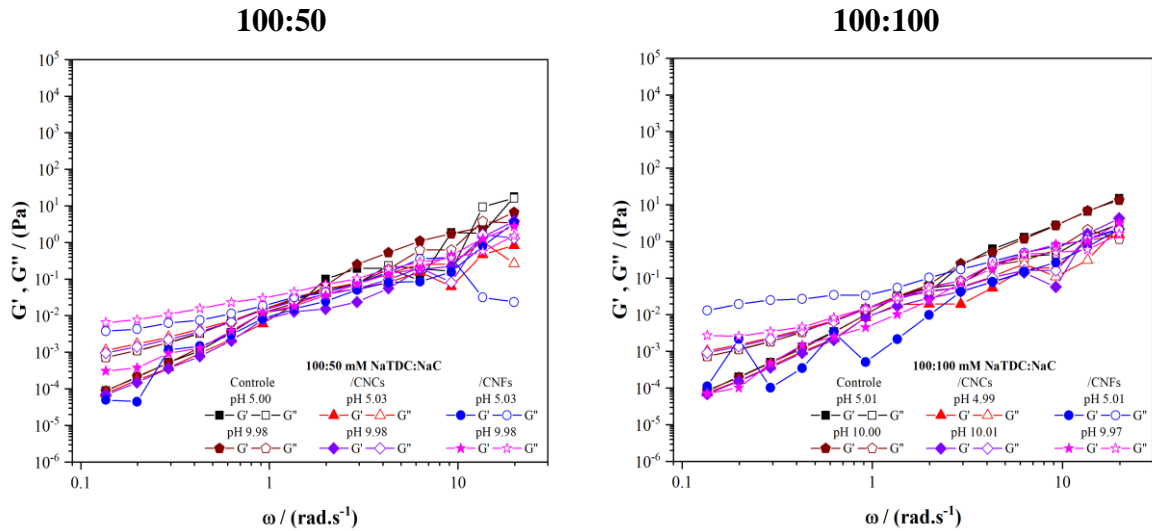


Tabela 14 – Força e grau de entrelaçamentos dos hidrogéis de NaTDC:NaC.

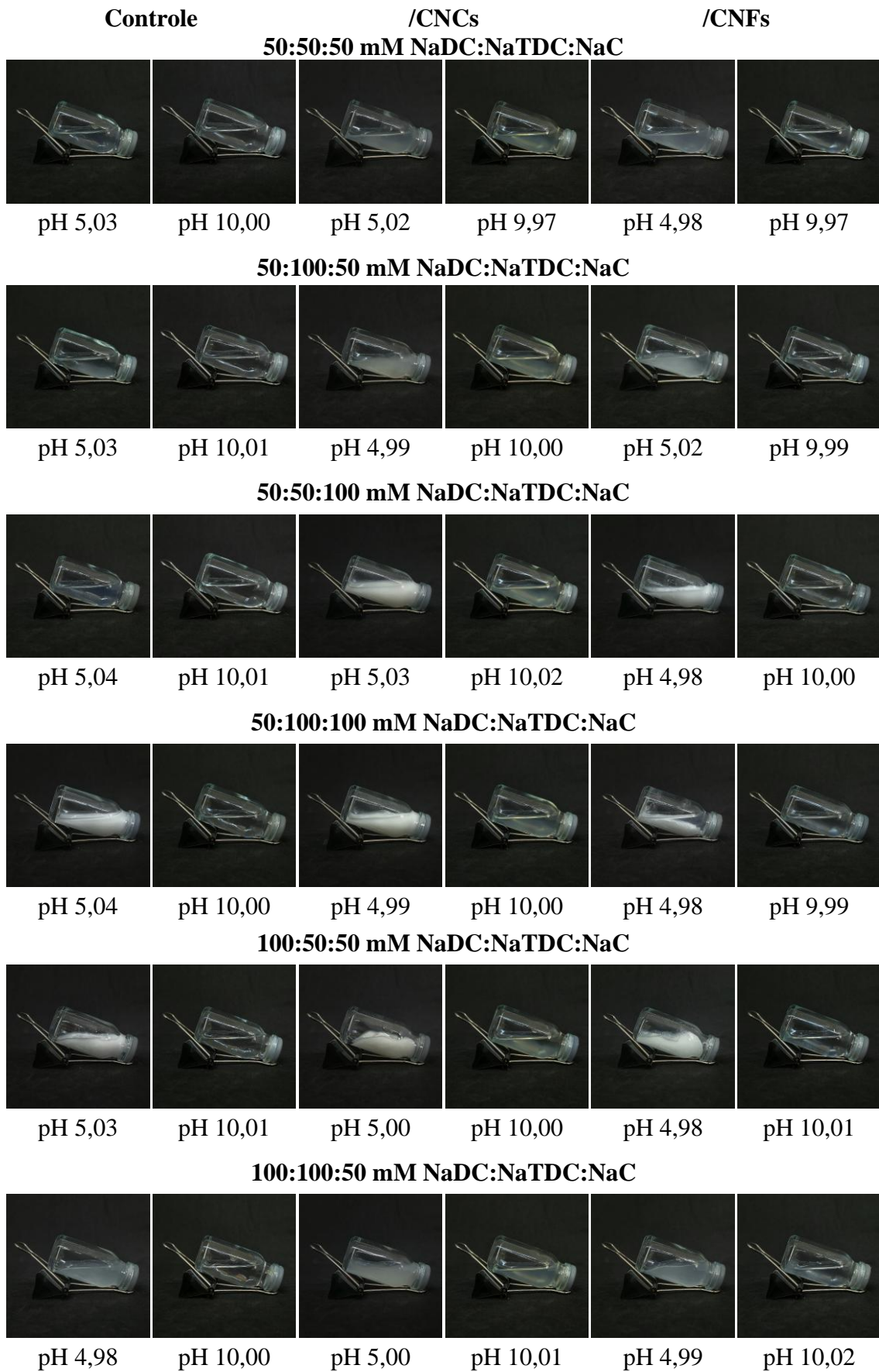
pH	Nanocelulose (4,8 g L ⁻¹)	NaTDC:NaC (mM)	G'/G''	G_0 (Pa)
≈ 5,0	CNFs	50:50	105,89	11,747
		50:100	0,36734	0,07812
≈ 10,0	CNFs	50:50	2,7868	1,2381
		50:100	8,9288	33,118

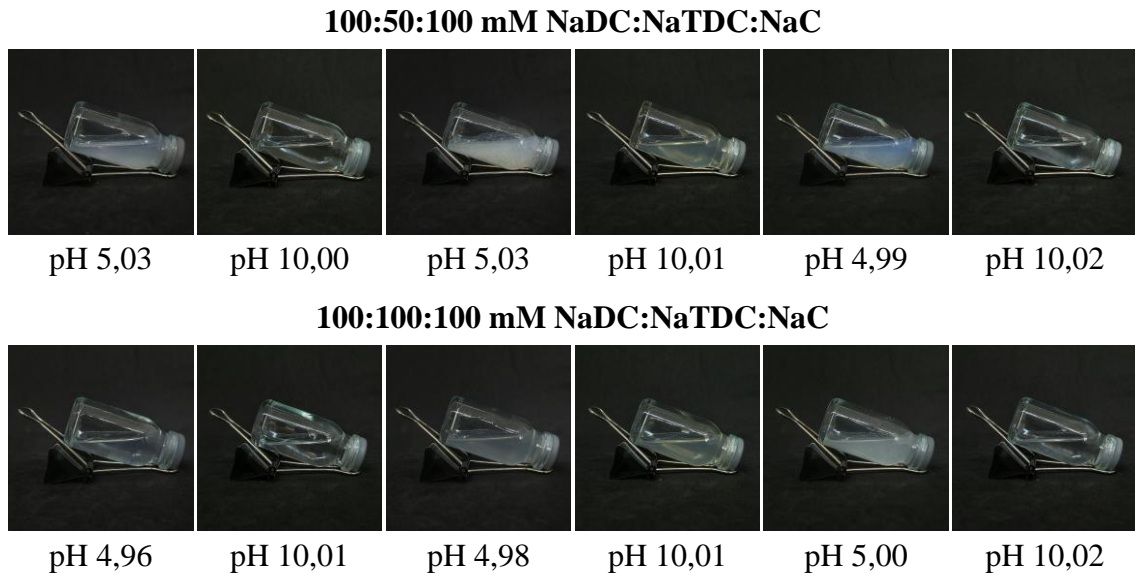
Para os sistemas binários de NaTDC:NaC, a formação de hidrogéis ocorreu somente nos sistemas com menor concentração de NaTDC e na presença de CNFs. Dentre os hidrogéis em meio básico, o aumento da concentração de NaC resultou no aumento de força e grau de entrelaçamentos em cerca de 3,2 e 26,7 vezes, respectivamente. Por possuir mais hidroxilas em sua estrutura, talvez a maior concentração de NaC gerou mais pontos de entrelaçamentos com as hidroxilas das nanofibrilas, aumentando a força dos hidrogéis. Entretanto, o comportamento oposto foi verificado em pH 5, indicando que a precipitação do NaC e retirada do mesmo dos agregados diminuiu as interações entre as micelas e os pontos de entrelaçamentos, ocasionando numa menor viscoelasticidade dos sistemas em comparação aos sistemas em pH 10 (Barnes; Hutton; Walters, 1993; Macosko, 1994; De Gennes, 1990).

5.2.2 Sistemas aquosos ternários de sais de bile

A Figura 26 apresenta as fotografias dos sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC. Os valores de potencial zeta estão apresentados na Tabela 15.

Figura 26 – Fotografias dos sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC.





Fonte: Arquivo pessoal.

Tabela 15 – Valores de potencial zeta para os sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC.

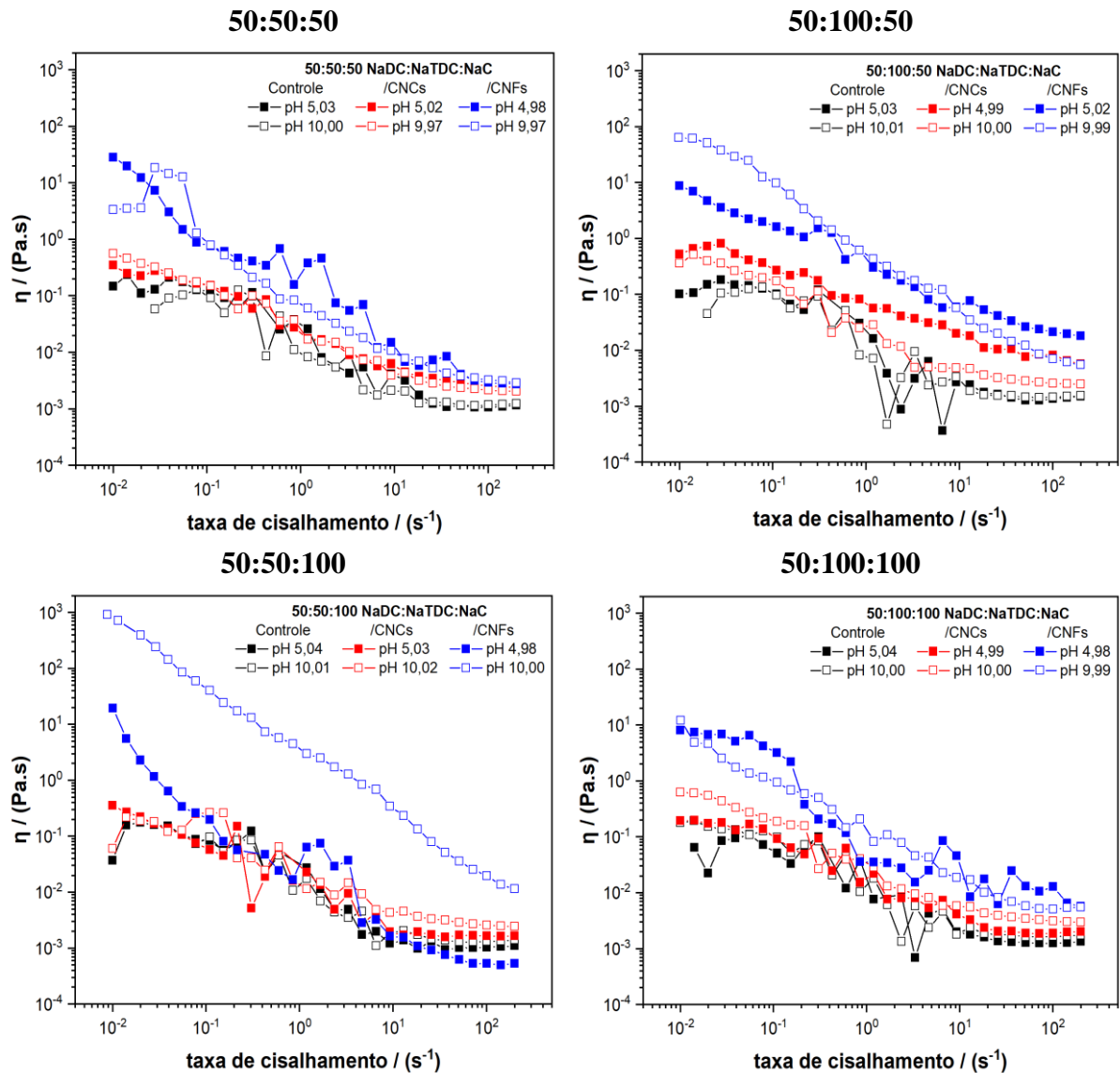
pH	NaDC:NaTDC:NaC (mM)	PZ (mV)		
		Controle	/ CNCs	/ CNFs
≈ 5,0	50:50:50	-31,1 ± 0,74	-22,4 ± 1,67	-26,4 ± 1,32
	50:100:50	-49,4 ± 3,14	-65,5 ± 6,72	-38,8 ± 1,81
	50:50:100	-23,4 ± 1,49	-21,9 ± 1,97	-19,9 ± 0,35
	50:100:100	-29,4 ± 0,58	-36,6 ± 0,85	-2,51 ± 0,14
	100:50:50	-40,7 ± 1,89	-35,8 ± 2,15	-29,4 ± 2,38
	100:100:50	-35,3 ± 1,21	-40,3 ± 0,76	-25,4 ± 0,76
	100:50:100	-28,9 ± 1,40	-32,1 ± 1,81	-27,4 ± 1,06
	100:100:100	-25,9 ± 1,33	-23,6 ± 0,76	-29,2 ± 0,51
≈ 10,0	50:50:50	-19,7 ± 2,63	-18,4 ± 1,41	-27,2 ± 1,21
	50:100:50	-22,5 ± 3,37	-24,7 ± 0,76	-24,9 ± 0,81
	50:50:100	-16,5 ± 1,22	-24,5 ± 2,19	-23,1 ± 2,31
	50:100:100	-19,2 ± 1,37	-17,9 ± 0,81	-29,1 ± 1,25
	100:50:50	-17,9 ± 2,38	-16,4 ± 1,05	-25,6 ± 0,94
	100:100:50	-20,3 ± 0,94	-20,5 ± 0,49	-29,4 ± 0,55
	100:50:100	-17,0 ± 2,87	-20,7 ± 2,45	-24,1 ± 1,41
	100:100:100	-22,3 ± 0,51	-24,7 ± 0,32	-19,5 ± 2,44

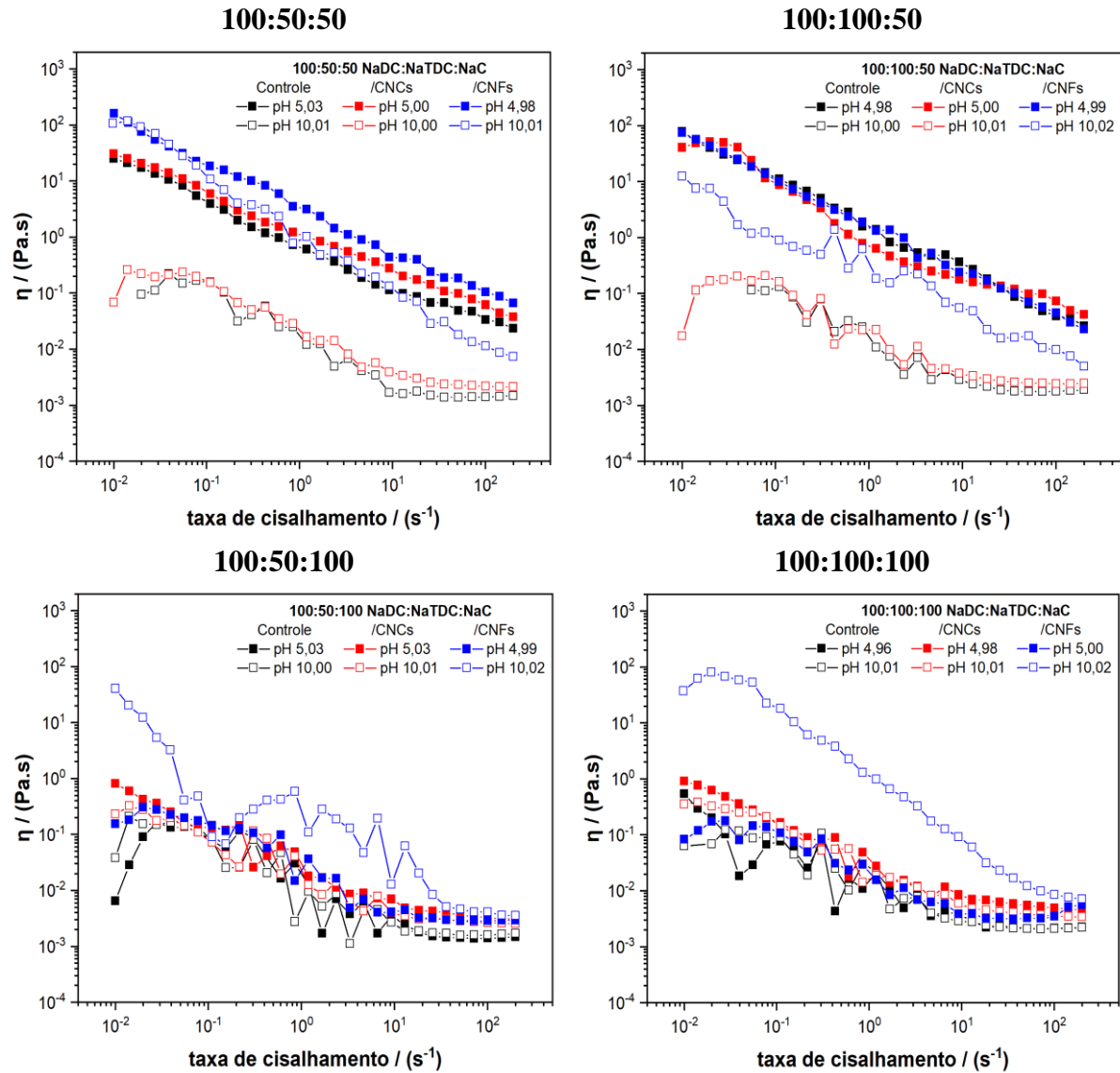
Assim como nos sistemas binários, o meio ácido induziu a precipitação dos ácidos de NaDC e NaC (Carey; Small, 1972; Hofmann; Mysels, 1992). O aumento da concentração de NaTDC, de um modo geral, provocou aumento dos valores em módulo de potencial zeta. Nos sistemas em baixo pH, a maior disponibilidade de NaTDC possibilita uma maior absorção dos ácidos de NaDC e NaC formados, enquanto nos sistemas em alto pH, o grupo taurina pode aumentar a carga superficial total (Kong *et al.*, 2023; Azum; Rub; Asiri, 2020).

A adição de CNFs em meio ácido levou a uma diminuição nos valores em módulo de potencial zeta e um aumento do mesmo em meio básico. Provavelmente, em baixo pH as nanofibrilas podem ter interagido com as micelas em solução, o que pode ter diminuído a absorção dos ácidos de NaDC e NaC formados que, em alguns casos, atingiu a saturação das micelas e a precipitação ocorreu, por exemplo, o sistema 50:100:100 (Carey; Small, 1972; Hofmann; Mysels, 1992). Já em alto pH, as hidroxilas expostas ao longo da estrutura das nanofibrilas e as carboxilas parcialmente protonadas podem ter contribuído para o aumento da carga superficial total das estruturas, resultando no aumento dos valores em módulo do potencial zeta (Clogston; Patri, 2011; Selvamani, 2019).

A Figura 27 e a Tabela 16 apresentam, respectivamente, as curvas de fluxo e os valores de η a $0,01 \text{ s}^{-1}$ dos sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC.

Figura 27 – Curvas de fluxo dos sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC.



Tabela 16 – Viscosidade à taxa de cisalhamento de $0,01\text{s}^{-1}$ dos sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC.

pH	NaDC:NaTDC:NaC		η (Pa.s)		
	(mM)		Controle	/ CNCs	/ CNFs
$\approx 5,0$	50:50:50		0,1481	0,3491	28,37
	50:100:50		0,1012	0,5256	8,832
	50:50:100		0,0371	0,3532	19,48
	50:100:100		0,0644	0,1947	8,142
	100:50:50		25,38	30,57	161,1
	100:100:50		78,95	40,77	75,31
	100:50:100		0,0066	0,8158	0,1555
	100:100:100		0,5448	0,9132	0,0834
$\approx 10,0$	50:50:50		0,0585*	0,5627	3,363
	50:100:50		0,0447*	0,3601	63,42
	50:50:100		0,0731***	0,0606	917,4
	50:100:100		0,1806	0,6263	12,22

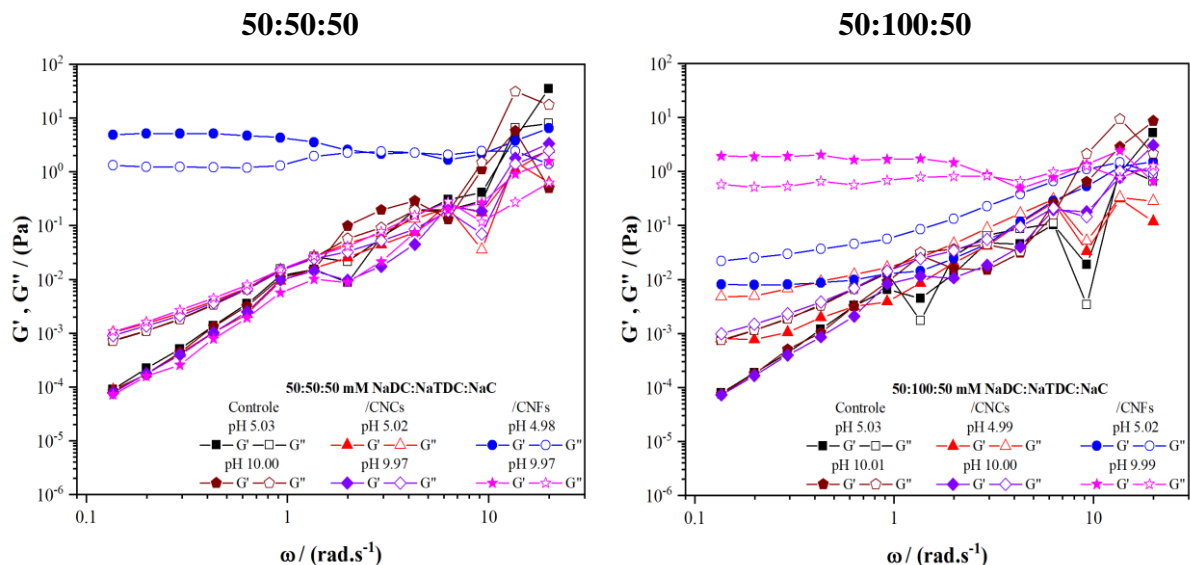
100:50:50	0,0956*	0,0684	107,2
100:100:50	0,1157**	0,0176	12,55
100:50:100	0,0383	0,2325	40,72
100:100:100	0,0636	0,3568	37,56

* à 0,02 s⁻¹ ; ** à 0,05 s⁻¹ ; *** à 0,07 s⁻¹. Valores de η em taxas de cisalhamento menores foram desconsiderados para estes sistemas devido erro de inércia do equipamento.

A adição de nanocelulose resultou no aumento de viscosidade aparente dos sistemas em meio ácido e básico, aumentando os pontos de entrelaçamentos dos sistemas (Tian *et al.*, 2022; Barnes; Hutton; Walters, 1993). Esse efeito se mostrou mais pronunciado com a adição de nanofibrilas, como observado nos sistemas anteriores (Tian *et al.*, 2022; Nascimento; Rezende, 2018). O aumento do pH resultou na diminuição da viscosidade aparente dos sistemas sem nanocelulose. Entretanto, a adição de CNFs compensa esse efeito, aumentando a estruturação dos sistemas em meio básico, em função de suas hidroxilas possibilitando interações com as micelas (Tian *et al.*, 2022; Nascimento; Rezende, 2018; Macosko, 1994). Em meio ácido, os sistemas 100:50:50 e 100:100:50 apresentaram maiores valores de viscosidade em relação aos demais. Possivelmente, pode ter ocorrido a formação de micelas binárias de NaDC:NaTDC, em função de estes sais estarem mais concentrados e de sua sinergia termodinâmica (Mukherjee *et al.*, 2016; Carey; Small, 1972), podendo ter resultado em agregados mais estruturados e entrelaçados (Macosko, 1994).

A Figura 28 e a Tabela 17 apresentam, respectivamente, os ensaios oscilatórios e os valores de força e grau de entrelaçamento dos sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC com comportamento reológico de hidrogéis.

Figura 28 – Ensaio oscilatório dos sistemas ternários de NaDC:NaTDC:NaC. G' e G'' estão representados pelos símbolos preenchidos e vazados, respectivamente.



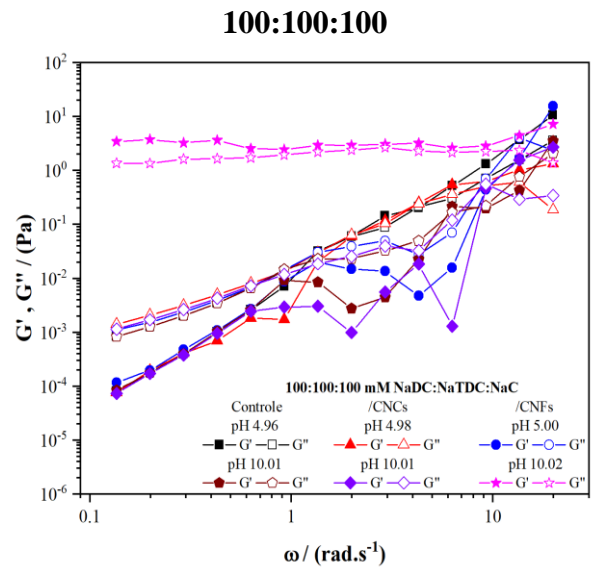
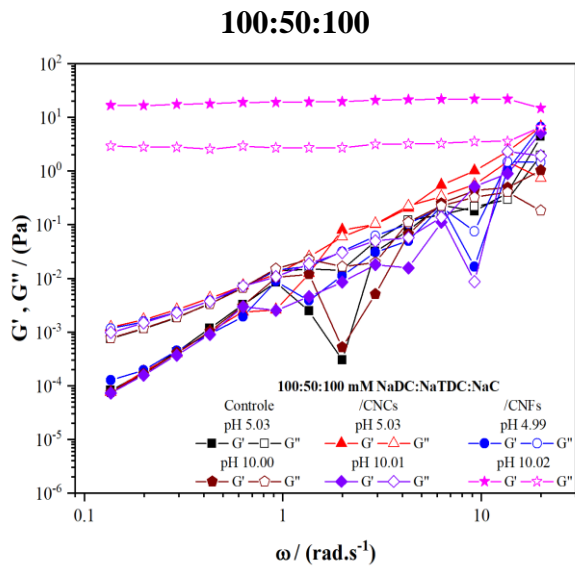
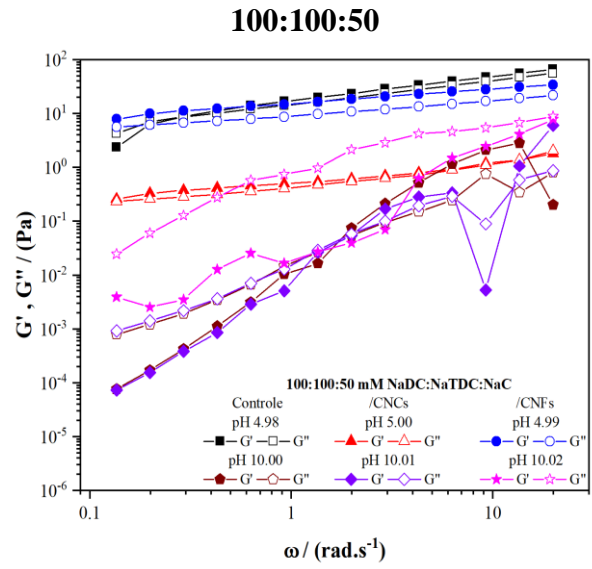
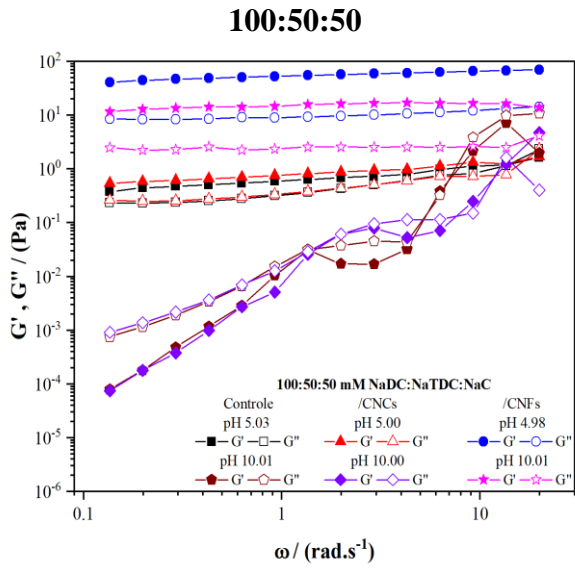
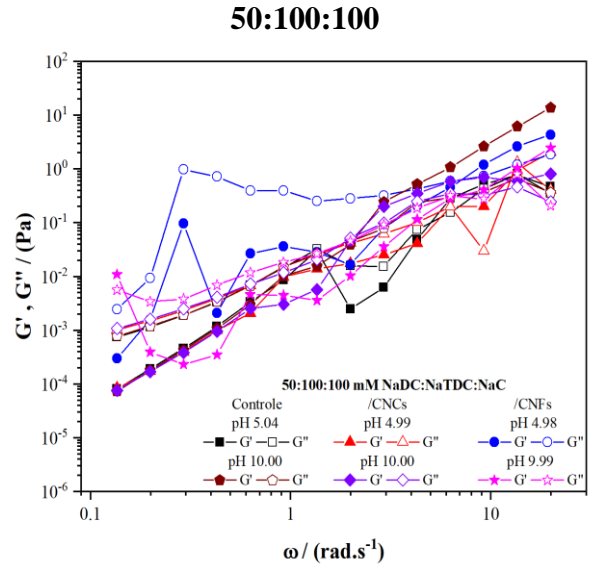
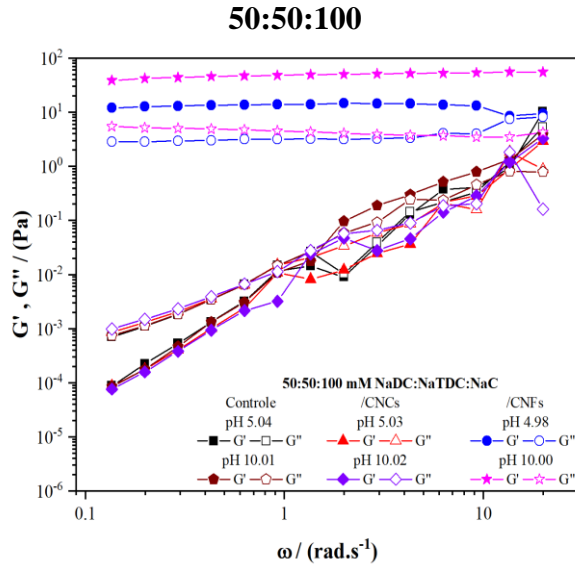


Tabela 17 – Força e grau de entrelaçamentos dos hidrogéis de NaDC:NaTDC:NaC.

pH	Nanocelulose (4,8 g L ⁻¹)	NaDC:NaTDC:NaC (mM)	G'/G''	G_0 (Pa)
≈ 5,0	—	100:50:50	1,668	0,5789
		100:100:50	1,189	32,48
	CNCs	100:50:50	1,912	0,8595
		100:100:50	1,175	0,4985
	CNFs	50:50:50	3,603	4,923
		50:50:100	4,186	13,71
		100:50:50	5,475	55,87
		100:100:50	1,657	19,14
≈ 10,0	CNFs	50:100:50	2,778	1,789
		50:50:100	11,28	49,24
		100:50:50	6,129	15,09
		100:50:100	6,529	19,61
		100:100:100	1,768	3,459

O meio ácido também favoreceu a formação de hidrogéis para os sistemas aquosos ternários, onde a protonação parcial das carboxilas pode ter proporcionado mais interações entre os componentes, resultando em sistemas mais estruturados e mais viscoelásticos (Carey; Small, 1972; Barnes; Hutton; Walters, 1993). A formação de hidrogéis em meio básico se deve, principalmente, a adição de CNFs, visto que os sistemas controle e os que contém CNCs em alto pH apresentaram comportamento semelhante ao de micelas em regime diluído (Nascimento; Rezende, 2018; Tian *et al.*, 2022; Jora; Sabadini; Raghavan, 2020; Barnes; Hutton; Walters, 1993). As hidroxilas expostas ao longo da estrutura nas nanofibrilas possibilitam mais interações e formação de mais entrelaçamentos entre as micelas dos sais de bile e as nanofibrilas, resultando em sistemas mais viscoelásticos (Tian *et al.*, 2022). Dentre os sistemas em meio ácido, o aumento da concentração dos sais de bile proporcionou a formação de sistemas mais viscoelásticos, visto que houve a formação de hidrogéis dos sistemas controle e os que contém CNCs somente nas concentrações mais altas dos sais de bile. Com mais sais de bile presentes e com as carboxilas parcialmente protonadas pelo meio ácido, mais pontos de entrelaçamento e mais interações podem ser estabelecidos, resultando em sistemas mais viscoelásticos, mesmo com a formação dos ácidos de NaDC e NaC, os quais possivelmente são absorvidos pelas micelas em solução (Carey; Small, 1972; Hofmann; Mysels, 1992; Barnes; Hutton; Walters, 1993; Macosko, 1994).

CONCLUSÕES

As propriedades reológicas de sistemas binários de NaDC:NaTDC apresentaram ser responsivas ao tempo e à adição de nanocelulose. A viscoelasticidade dos sistemas uma semana após o preparo apresentaram comportamento similar ao de micelas em regime diluído e na 12ª semana apresentaram comportamento de hidrogéis, demonstrando um aumento na estruturação dos sistemas em função do tempo.

Os sistemas binários e ternários de sais de bile apresentaram responsividade a mudança de pH do meio, visto que apresentaram variações em suas estabilidades coloidal e em suas propriedades reológicas. Em baixo pH houve a precipitação da forma ácida de NaC ou NaDC, sendo em menor proporção na presença de NaTDC em alta concentração no meio. Os cristais formados em pH 5 aprisionaram água, de forma que a maioria dos sistemas apresentou aumento de viscoelasticidade em meio ácido. Em pH básico a viscoelasticidade dos sistemas teve comportamento semelhante ao de micelas em regime diluído, onde os agregados se encontram afastados possivelmente devido as forças de repulsão. Análises de SAXS dos sistemas aquosos binários de sais de bile demonstraram que o meio ácido induziu a formação de estruturas anisotrópicas e maiores e em meio básico houve a formação de estruturas anisotrópicas. Além disso, os resultados de SAXS sugerem que os sistemas formaram estruturas mistas contendo agregados cilíndricos, discos e esferas.

Este trabalho contribuiu para o melhor entendimento das propriedades físico-químicas de sistemas aquosos binários e ternários de sais de bile. A realização de caracterização por Cryo-TEM pode fornecer informações complementares sobre as estruturas obtidas que, associadas com os resultados deste trabalho, podem contribuir para a formulação de sistemas coloidais ajustáveis para aplicações tecnológicas como, por exemplo, potenciais plataformas de liberação modificada de fármacos.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, Z.; SHAH, A.; SIDDIQ, M.; KRAATZ, H. B. Polymeric micelles as drug delivery vehicles. **RSC Advances**, v. 4, n. 33, p. 17028-17038, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1039/C3RA47370H>.
- AUBREY, M. L.; SALDIVAR V, A.; FILIP, M. R.; CONNOR, B. A.; LINDQUIST, K. P.; NEATON, J. B.; KARUNADASA, H. I. Directed assembly of layered perovskite heterostructures as single crystals. **Nature**, v. 597, n. 7876, p. 355-359, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03810-x>.
- AZMAN, M.; SABRI, A. H.; ANJANI, Q. K.; MUSTAFFA, M. F.; HAMID, K. A. Intestinal Absorption Study: Challenges and Absorption Enhancement Strategies in Improving Oral Drug Delivery. **Pharmaceuticals**, v. 15, p. 975. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15080975>.
- AZUM, N.; RUB, M. A; ASIRI, A. M. Association behavior of bile salts binary mixtures in

- an aqueous system: A tensiometric and fluorometric study. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 33, p. e4015, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/poc.4015>.
- BAI, G.; LOPES, A.; BASTOS, M. Thermodynamics of micellization of alkylimidazolium surfactants in aqueous solution. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 40, n. 10, p. 1509-1516, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jct.2008.05.016>.
- BARNES, H. A.; HUTTON, J. F.; WALTERS, K. F. R. S. **An Introduction to Rheology**, 3^aed., Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1993.
- BASHYAL, S.; SEO, J. E.; CHOI, Y. W.; LEE, S. Bile acid transporter-mediated oral absorption of insulin via hydrophobic ion-pairing approach. **Journal of Controlled Release**, v. 338, p. 644-661, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.08.060>.
- BEG, S.; KAZMI, I.; AFZAL, O.; ALTAMIMI, A., S., A.; AL-ABBASI, F., A.; ALMALKI, W.; ALGHAMDI, S.; ALROBAIAN, M.; ALHARBI, K., S.; ALSHAMMARI, M., S.; PANDA, S., K.; IBRAHIM, I., A., A.; SINGH, T.; RAHMAN, M. Implications of phospholipid-based nanomixed micelles of olmesartan medoxomil with enhanced lymphatic drug targeting ability and systemic bioavailability. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 62, p. 102273, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102273>.
- BECK-CANDANEDO, S.; ROMAN, M.; GRAY, D. G. Effect of reaction conditions on the properties and behavior of wood cellulose nanocrystal suspensions. **Biomacromolecules**, v. 6, n. 2, p. 1048-1054, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1021/bm049300p>.
- BHATTACHARJEE, J.; VERMA, G.; ASWAL, V. K.; DATE, A. A.; NAGARSENKER, M. S.; HASSAN, P. A. Tween 80– sodium deoxycholate mixed micelles: Structural characterization and application in doxorubicin delivery. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 49, p. 16414-16421, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1021/jp108225r>.
- BONACUCINA, G.; CESPI, M.; MISICI-FALZI, M.; PALMIERI, G. F. Colloidal soft matter as drug delivery system. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 1, p. 1-42, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.21423>.
- CALLE-GIL, R.; CASTILLO-MARTÍNEZ, E.; CARRETERO-GONZÁLEZ, J. Cellulose Nanocrystals in Sustainable Energy Systems. **Advanced Sustainable Systems**, p. 2100395, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/adsu.202100395>.
- CAMARGOS, C. H.; REZENDE, C. A. Structure–Property Relationships of Cellulose Nanocrystals and Nanofibrils: Implications for the Design and Performance of Nanocomposites and All-Nanocellulose Systems. **ACS Applied Nano Materials**, v. 4, n. 10, p. 10505-10518, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsanm.1c02008>.
- CAN, A.; TYLER, A. I.; MACKIE, A. R. Potential use of bile salts in lipid self-assembled systems for the delivery of phytochemicals. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 56, p. 101502, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2021.101502>.
- CAO, L.; HUANG, J.; FAN, J.; GONG, Z.; XU, C.; CHEN, Y. Nanocellulose-A Sustainable and Efficient Nanofiller for Rubber Nanocomposites: From Reinforcement to Smart Soft Materials. **Polymer Reviews**, p. 1-36, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/15583724.2021.2001004>.
- CAREY, M. C.; SMALL, D. M. Micelle formation by bile salts: physical-chemical and thermodynamic considerations. **Archives of internal medicine**, v. 130, n. 4, p. 506-527, 1972. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.1972.03650040040005>.
- CATES M. E.; CANDAU S. J. Statics and dynamics of worm-like surfactant micelles. **Journal of Physics Condensed Matter**, v. 2, p. 6869-6892, 1990. DOI:

<https://doi.org/10.1088/0953-8984/2/33/001>.

CHEN, Y.; LIAO, M.; MA, K.; WANG, Z.; DEMÉ, B.; PENFOLD, J.; LU, J. R.; WEBSTER, J. R. P.; LI, P. Implications of surfactant hydrophobic chain architecture on the Surfactant-Skin lipid model interaction. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 608, p. 405-415, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.09.098>.

CHENG, M.; HU, J.; XIA, J.; LIU, Q.; WEI, T.; LING, Y.; LI, W.; LIU, B. One-step in-situ green synthesis of cellulose nanocrystal aerogel based shape stable phase change material. **Chemical Engineering Journal**, v. 431, p. 133935, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.133935>.

CHU, Z.; DREISS, C. A.; FENG, Y. Smart Wormlike Micelles. **Chem. Soc. Rev.**, v. 42, p. 7174-7203, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1039/C3CS35490C>.

CLOGSTON, J. D.; PATRI, A. K. Zeta Potential Measurement. *In*: MCNEIL, S. (org.) **Characterization of Nanoparticles Intended for Drug Delivery**. Methods in Molecular Biology, v. 697. Humana Press, 2011. p. 63-70. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-198-1_6.

DE GENNES, P. G. **Introduction to polymer dynamics**, Cambridge University Press, Cambridge, 1990.

DI GREGORIO, M. C.; CAUTELA, J.; GALANTINI, L. Physiology and physical chemistry of bile acids. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 1780, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22041780>.

DI GREGORIO, M., C.; GUBITOSI, M.; TRAVAGLINI, L.; PAVEL, N., V.; JOVER, A.; MEIJIDE, F.; TATO, J., V.; SENNATO, S.; SCHILLÉN, K.; TRANCHINI, K.; DE SANTIS, S.; MASCI, G.; GALANTINI, L. Supramolecular assembly of a thermoresponsive steroidal surfactant with an oppositely charged thermoresponsive block copolymer. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 19, n. 2, p. 1504-1515, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1039/C6CP05665B>.

DI GREGORIO, M.; C., SEVERONI, E.; TRAVAGLINI, L.; GUBITOSI, M.; SENNATO, S.; MURA, F.; REDONDO-GOMEZ, C.; JOVER, A.; PAVEL, N., V.; GALANTINI, L. Bile acid derivative-based cationic mixtures: versatile tools for superficial charge modulation of supramolecular lamellae and nanotubes. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 20, n. 28, p. 18957- 18968, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1039/C8CP02745E>.

DU, G.; GIUDICE, A., D.; ALFREDSSON, V.; CARNERUP, A., M.; PAVEL, N., V.; LOH, W.; MASCI, G.; NYSTROM, B.; GALANTINI, L.; SCHILLEN, K. Effect of temperature on the association behavior in aqueous mixtures of an oppositely charged amphiphilic block copolymer and bile salt. **Polymer**, v. 206, p. 122871, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2020.122871>.

FAN, Y.; WANG, Y. Applications of small-angle X-ray scattering/small-angle neutron scattering and cryogenic transmission electron microscopy to understand self-assembly of surfactants. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 42, p. 1-16, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2019.02.011>.

FANG, L.; SEIFERT, S.; WINANS, R. E.; LI, T. Understanding Synthesis and Structural Variation of Nanomaterials Through in Situ/Operando XAS and SAXS. **Small**, p. 2106017, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/smll.202106017>.

FAUSTINO, C. M.; SERAFIM, C. S.; FERREIRA, I. N.; BRANCO, M. A.; CALADO, A. R.; GARCIA-RIO, L. Mixed micelle formation between an amino acid-based anionic gemini

surfactant and bile salts. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 53, n. 24, p. 10112-10118, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1021/ie5003735>.

FRANCISCO, K. R.; SILVA, M. A.; SABADINI, E.; KARLSSON, G.; DREISS, C. A. Effect of monomeric and polymeric co-solutes on cetyltrimethylammonium bromide wormlike micelles: Rheology, Cryo-TEM and Small-angle neutron scattering. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 345, n. 2, p. 351-359, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2010.01.086>.

FRENCH, A. D. Glucose, not cellobiose, is the repeating unit of cellulose and why that is importante. **Springer**, v. 24, p. 4605-4609, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10570-017-1450-3>.

GARCIA, P. R. A. F. **Rotas de síntese e métodos de caracterização estrutural para sistemas de nanopartículas metálicas**. 2020. Tese (Doutorado em Física) - Instituto de Física, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020. DOI: <https://doi.org/10.11606/T.43.2020.tde-24032020-185222>.

GOODWIN, J. W.; HUGHES, R. W. **Rheology for chemists-An introduction**, The Royal Society of Chemistry, London, 2000.

GUO, Y.; MA, C.; DU, L.; XU, Y.; YANG, X. Research Progress on the Application of Food Colloids in Precise Targeted Delivery of Drugs and Bioactive Compounds. **Gels**, v. 11, p. 746, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels11090746>.

HADARA, H.; CHAUDHURY, M. K.; OWEN, M. J. A Direct Method of Studying Adsorption of a Surfactant at Solid—Liquid Interfaces. **The Journal of Chemical Physics**, v.99, p. 8681-8683, 1995.

HAO, W.; MOLCHANOV, V.S.; CHESNOKOV, Y.M; PODLESNYI, P. R.; PHILIPPOVA, O. E. Effect of Electrostatic Interactions in Wormlike Micelles of Surfactants Based on Betaine and Charged Tertiary Amine with the Same Hydrophobic Groups. **Colloid Journal**, v. 86, p. 306–314, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1061933X23601373>.

HOI-FANG TAN; OOI, B. S.; LEO, C. P. Future perspectives of nanocellulose-based membrane for water treatment. **Journal of Water Process Engineering**, v. 37, p. 101502, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2020.101502>.

HOLLAMBY, M. J.; ARATSU, K.; PAUW, B. R.; ROGERS, S. E.; SMITH, A. J.; YAMAUCHI, M.; LIN, X.; YAGAI, S. Simultaneous SAXS and SANS Analysis for the Detection of Toroidal Supramolecular Polymers Composed of Noncovalent Supermacrocycles in Solution. **Angewandte Chemie**, v. 128, n. 34, p. 10044-10047, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/ange.201603370>.

HOFMANN, A. F.; MYSELS, K. J. Bile acid solubility and precipitation in vitro and in vivo: the role of conjugation, pH, and Ca²⁺ ions. **Journal of lipid research**, v. 33, n. 5, p. 617-626, 1992. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)41426-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)41426-9).

HOLLAMBY, M. J.; HANAYAMA, H.; YAGAI, S. Using in-situ small-angle scattering to reveal the structure and dynamics of supramolecular polymers. **Nature Communications**, v. 16, n. 1, p. 9316, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-65010-9>.

HOLMBERG, K.; JONSSON, B.; KRONBERG, B.; LINDMAN, B. Chapter 15 – An Introduction to the Rheology of Polymer and Surfactant Solutions. In: HOLMBERG, K.; KRONBERG, B.; LINDMAN, B. (orgs.). **Surfactant and Polymers in Aqueous Solutions**. 2a ed. Jhon Wiley Sons, 2002, p. 317-335. DOI: <https://doi.org/10.1002/0470856424.ch15>.

HONORATO-RIOS, C.; KUHNHOLD, A.; BRUCKNER, J. R.; DANNERT, R.;

- SCHILLING, T.; LAGERWALL, J. P. Equilibrium liquid crystal phase diagrams and detection of kinetic arrest in cellulose nanocrystal suspensions. **Frontiers in Materials**, v. 3, p. 21, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmats.2016.00021>.
- HUBBE, M. A.; FERRER, A.; TYAGI, P.; YIN, Y.; SALAS, C.; PAL, L.; ROJAS, O. J. Nanocellulose in thin films, coatings, and plies for packaging applications: a review. **Bioresources**, v. 12, p. 2143-2233, 2017a.
- HUBBE, M. A.; TAYEB, P.; JOYCE, M.; TYAGI, P.; KEHOE, M.; DIMIC-MISIC, K.; PAL, L. Rheology of nanocellulose-rich aqueous suspensions: a review. **BioResources**, v. 12, n. 4, p. 9556-9661, 2017b. DOI: <https://doi.org/10.15376/biores.12.4.Hubbe>.
- HWANG, D.; RAMSEY, J. D.; KABANOV, A. V. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: From nanoformulation to clinical approval. **Advanced drug delivery reviews**, v. 156, p. 80-118, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.09.009>.
- JIANG, L.; WANG, K.; DENG, M.; WANG, Y.; HUANG, J. Bile salt-induced vesicle-to-micelle transition in cationic surfactant systems: steric and electrostatic interactions. **Langmuir**, v. 24, n. 9, p. 4600-4606, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1021/la7035554>.
- JORA, M. Z.; SABADINI, E.; RAGHAVAN, S. R. Light-Triggered Rheological Changes in a System of Cationic Wormlike Micelles Formulated with a Photoacid Generator. **Langmuir**, v. 36, n. 45, p. 13408-13414, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c01439>.
- JOVER, A.; FRAGA, F.; MEJIDE, F.; TATO, J. V.; CAUTELA, J.; DEL GIUDICE, A.; DI GREGORIO, M. C. Revealing the complex self-assembly behaviour of sodium deoxycholate in aqueous solution. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 604, p. 415-428, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.06.140>.
- KANAZAWA, S.; MORIMOTO, K.; TABATA, E.; OKURA, A.; IKEMOTO, Y.; YAMAMOTO, K.; DE CAMPO, L.; AKIBA, I. Self-Assembly of Surfactin into Nanofibers with Hydrophilic Channels in Nonpolar Organic Media. **Langmuir**, v. 36, n. 26, p. 7627-7633, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c01271>.
- KARGARZADEH, H.; SHELAMI, R.M.; AHMAD, I.; ABDULLAH, I.; DUFRESNE, A. Cellulose nanocrystal: A promising toughening agent for unsaturated polyester nanocomposite. **Polymer**, v. 15, p. 346-357, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2014.11.054>.
- KELLY, P. V.; GARDNER, D. J.; GRAMLICH, W. M. Optimizing lignocellulosic nanofibril dimensions and morphology by mechanical refining for enhanced adhesion. **Carbohydrate Polymers**, v. 273, p. 118566, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118566>.
- KENGGITTIPAT, W.; KAEWMALUN, S.; KHONGKOW, M.; IEMPRIDEE, T.; JANTIMAPORN, A.; BUNWATCHARAPHANSAKUN, P.; YOSTAWONKUL, J.; YATA, T.; PHOOLCHAROEN, W.; NAMDEE, K. Improvement of the multi-performance biocharacteristics of cordycepin using BiloNiosome-core/chitosan-shell hybrid nanocarriers. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 197, p. 111369, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111369>.
- KOLLURU, L. P.; ATRE, P.; RIZVI, S. A. A. Characterization and Applications of Colloidal Systems as Versatile Drug Delivery Carriers for Parenteral Formulations. **Pharmaceuticals**, v. 14, p. 108, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14020108>.
- KONG, J.; LI, M.; CHEN, Y.; LI, Y.; LIU, M.; ZHANG, Q.; XUAN, H. Hydrophobic interaction of four bile salts with hemoglobin induces unfolding of protein and evades protein

degeneration induced by urea. **Journal of Molecular Liquids**, v. 375, p. 121395, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121395>.

LAVOINE, N.; DESLOGES, I.; DUFRESNE, A.; BRAS, J. Microfibrillated cellulose – Its barrier properties and applications in cellulosic materials: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, p. 735-764, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.05.026>.

LEE, A. S. BÜTÜN, V. VAMVAKAKI, M. ARMES, S. P. POPLE, J. A. GAST, A. P. Structure of pH-dependent block copolymer micelles: charge and ionic strength dependence. **Macromolecules**, v. 35, n. 22, p. 8540-8551, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1021/ma0114842>.

LENGOWSKI, E. C.; JUNIOR, E. A. B. Nanocelulose: Aplicações Na Indústria De Base Florestal. In: BETHLEM, N. **Sustentabilidade de Recursos Florestais 2**. Ponta Grossa - PR: Atena, 2019. cap. 18, p. 155-164.

LI, H.; TANG, S.; CHEN, W.; YANG, X.; DONG, S.; XING, T.; ZHAO, Y.; CHEN, G. Robust multifunctional superhydrophobic, photocatalytic and conductive fabrics with electro-/photo-thermal self-healing ability. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 614, p. 1-11, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2022.01.090>.

LI, Q.; YUE, X.; SHANG, P.; QUAN, Y.; REN, M.; MA, Y.; CHEN, X. Environmental stimuli induced phase transition in the aqueous mixture solution of Gemini surfactants and sodium deoxycholate. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. v. 489, p. 67 – 74, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2015.10.030>.

LIU, L.; KONG, F. In vitro investigation of the influence of nano-fibrillated cellulose on lipid digestion and absorption. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 139, p. 361-366, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.189>.

LU, P.; HSIEH, Y. Preparation and properties of cellulose nanocrystals: rods, spheres, and network. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, p. 329-336, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.04.073>.

MACIERZANKA, A.; TORCELLO-GÓMEZ, A.; JUNGnickel, C.; MALDONADO-VALDERRAMA, J. Bile salts in digestion and transport of lipids. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 274, p. 102045, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.102045>.

MACHADO, B. A. S.; NUNES, I. L.; PEREIRA, F. V.; DRUZIAN, J. I. Desenvolvimento e avaliação da eficácia de filmes biodegradáveis de amido de mandioca com nanocelulose como reforço e com extrato de erva-mate como aditivo antioxidante. **Ciência Rural**, v. 42, n. 11, p. 2085-2091, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782012001100028>.

MACOSKO C. W. **Rheology: Principles, Measurements and Applications**, Wiley-VCH, New York, 1994.

MADALENA, D.; FERNANDES, J. M.; AVELAR, Z.; GONÇALVES, R. F. S.; RAMOS, O. L.; VICENTE, A. A.; PINHEIRO, A. C. Emerging challenges in assessing bio-based nanosystems' behaviour under in vitro digestion focused on food applications—A critical view and future perspectives. **Food Research International**, v. 157, p. 111417, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111417>.

MADENCI, D.; EGELHAAF, S. U. Self-assembly in aqueous bile salt solutions. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 15, n. 1-2, p. 109-115, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2009.11.010>.

MAHMOOD, Q.; KHAN, A. F.; KHAN, A. Colloids in the Environmental Protection—Current and Future Trends. **The role of colloidal systems in environmental protection**, p.

- 635-677, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63283-8.00025-9>.
- MAI, Y.; EISENBERG, A. Self-assembly of block copolymers. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 18, p. 5969-5985, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1039/C2CS35115C>.
- MALIK, N. A. Solubilization and interaction studies of bile salts with surfactants and drugs: a review. **Applied biochemistry and biotechnology**, v. 179, n. 2, p. 179-201, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12010-016-1987-x>.
- MASWAL, M.; DAR, A. A. Mixed micelles of sodium cholate and Brij30: Their rheological behaviour and capability towards solubilization and stabilization of rifampicin. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 436, p. 704-713, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.07.039>.
- MCDOWALL, D.; ADAMS, D. J.; SEDDON, A. M. Using small angle scattering to understand low molecular weight gels. **Soft Matter**, v. 18, p. 1577 – 1590, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1039/D1SM01707A>.
- MOGHIMIPOUR, E.; AMERI, A.; HANDALI, S. Absorption-Enhancing Effects of Bile Salts. **Molecules**, v. 20, p. 14451-14473, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules200814451>.
- MOLDES, A.; VECINO, X.; RODRÍGUEZ-LÓPEZ, L.; RINCÓN-FONTÁN, M.; CRUZ, J. M. Chapter 8 - Biosurfactants: the use of biomolecules in cosmetics and de-tergents. *In*: RODRIGUES, A. G. (org.). **New and Future Developments in Microbial Bio-technology and Bioengineering**. Elsevier, 2020, p. 163-185. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64301-8.00008-1>.
- MUKHERJEE, B.; DAR, A. A.; BHAT, P. A.; MOULIK, S. P.; DAS, A. R. Micellization and adsorption behaviour of bile salt systems. **RSC Advances**, v. 6, n. 3, p. 1769-1781, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5RA20909A>.
- MYERS, R. T.; COHEN, R. E.; BELLARE, A. Use of Ultra-Small-Angle X-ray Scattering To Measure Grain Size of Lamellar Styrene– Butadiene Block Copolymers. **Macromolecules**, v. 32, n. 8, p. 2706-2711, 1999. DOI: <https://doi.org/10.1021/ma9816618>.
- NASCIMENTO, S. A.; REZENDE, C. A. Combined approaches to obtain cellulose nanocrystals, nanofibrils and fermentable sugars from elephant grass. **Carbohydrate Polymers**, v. 180, p. 38–45, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.09.099>.
- OGUZLU, H.; DANUMAH, C.; BOLUK, Y. Colloidal behavior of aqueous cellulose nanocrystal suspensions. **Current opinion in colloid & interface science**, v. 29, p. 46-56, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2017.02.002>.
- OLIVEIRA, C. L. P. **Estudos de Espalhamento de Raios X a Baixos Ângulos por Sistemas Biológicos: Teoria e Aplicações**. 2005. Tese (Doutorado em Física) – Instituto de Física, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005. DOI: <https://doi.org/10.47749/T/UNICAMP.2005.345620>.
- OLIVEIRA, C. L. P. Investigating macromolecular complexes in solution by small angle X-ray scattering. **Current trends in X-ray Crystallography**, p. 367-392, 2011. DOI: <https://doi.org/10.5772/30730>.
- OLIVEIRA, C. L. P.; BEHRENS, M. A.; PEDERSEN, J. S.; ERLACHER, K.; OTZEN, D.; PEDERSEN, J. S. A SAXS study of glucagon fibrillation. **Journal of Molecular Biology**, v. 387, n. 1, p. 147-161, 2009a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2009.01.020>.

- OLIVEIRA, C. L. P.; VORUP-JENSEN, T.; ANDERSEN, C. B. F.; ANDERSEN, G. R.; PEDERSEN, J. S. Discovering new features of protein complexes structures by small-angle X-ray scattering. In: **Applications of Synchrotron Light to Scattering and Diffraction in Materials and Life Sciences**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009. p. 231-244. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-540-95968-7_11.
- PADSALA, S.; PATEL, V. I.; RAY, D.; ASWAL, V. K.; BAHADUR, P. Mixed micelles of sodium perfluorooctanoate and imidazolium based ionic liquids in aqueous solution: A SANS and Tensiometric study. **Journal of Molecular Liquids**, v. 322, p. 114558, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114558>.
- PAPE, A. C. H.; BASTINGS, M. M. C.; KIELTYKA, R. E.; WYSS, H. M.; VOETS, I. K.; MEIJER, E. W.; DANKERS, P. Y. W. Mesoscale Characterization of Supramolecular Transient Networks Using SAXS and Rheology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, p. 1096-1111. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms15011096>.
- PAVLOVIĆ, N.; GOLOČORBIN-KON, S.; ĐANIĆ, M.; STANIMIROV, B.; AL-SALAMI, H.; STANKOV, K.; MIKOV, M. Bile acids and their derivatives as potential modifiers of drug release and pharmacokinetic profiles. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 1283, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01283>.
- PERCEBOM, A. M.; COSTA, L. H. M. Formation and assembly of amphiphilic Janus nanoparticles promoted by polymer interactions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 269, p. 256-269, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.05.001>.
- PEREIRA, F. V.; PAULA, E. L. D.; MESQUITA, J. P. D.; LUCAS, A. D. A.; MANO, V. Bionanocompósitos preparados por incorporação de nanocristais de celulose em polímeros biodegradáveis por meio de evaporação de solvente, automontagem ou eletrofiação. **Química Nova**, v. 37, n. 7, p. 1209-1219, 2014. DOI: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140141>.
- PIGLIACELLI, C.; BELTON, P.; WILDE, P.; QI, S. Probing the molecular interactions between pharmaceutical polymeric carriers and bile salts in simulated gastrointestinal fluids using NMR spectroscopy. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 551, p. 147-154, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.05.002>.
- PILLON, M. C.; GUARNÉ, A. Complementary uses of small angle X-ray scattering and X-ray crystallography. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, v. 1865, p. 1623 – 1630, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2017.07.013>.
- POŠA, M.; ČIRIN, D. Mixed Micelles of Sodium Salts of Bile Acids and Tween 40: Effect of the Steroid Skeleton on the Coefficient of Interaction in Mixed Micelles. **Ind. Eng. Chem. Res.**, v. 51, p. 14722-14728, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1021/ie301648h>.
- RAMESH, M.; SAKTHISHOBANA, K. Chapter 11 - Significance of biosurfactants in oil recovery and bioremediation of crude oil. In: INAMUDDIN; ADETUNJI, C. O. (org.). **Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science**. Elsevier, 2021, p. 211-226. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822696-4.00006-1>.
- RATHOD, S.; JOSHI, A.; RAY, D.; ASWAL, V. K.; VERMA, G.; BAHADUR, P.; TIWARI, S. Changes in aggregation properties of TPGS micelles in the presence of sodium cholate. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 610, p. 125938, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125938>.
- REN, X.; SONG, M.; JIANG, J.; YU, Z.; ZHANG, Y.; ZHU, Y.; LIU, X.; LI, C.; OGUZLU-BALDELLI, H.; JIANG, F. Fire-retardant and thermal insulating cellulose nanofibril aerogel modified by in-situ supramolecular assembly of melamine and phytic acid. **Advanced**

- Engineering Materials**, 2101534, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/adem.202101534>.
- RESCHLY, E.; AI, N.; EKINS, S.; WELSH, W. J.; HAGEY, L. R.; HOFMANN, A. F.; KRASOWSKI, M. D. Evolution of bile salt nuclear receptor FXR in vertebrates. **Journal of Lipid Research**, v. 49, p. 1577- 1587, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M800138-JLR200>.
- ROL, F.; BELGACEM, M. N.; GANDINI, A.; BRAS, J. Recent advances in surface-modified cellulose nanofibrils. **Progress in Polymer Science**, v. 88, p. 241-264, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2018.09.002>.
- SANCHEZ-SALVADOR, J. L.; XU, H.; BALEA, A.; NEGRO, C.; BLANCO, A. Nanocellulose from a colloidal material perspective. **Frontiers in Materials**, v. 10, p. 1231404, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmats.2023.1231404>.
- SARKAR, A.; YE, A.; SINGH, H. On the role of bile salts in the digestion of emulsified lipids. **Food Hydrocolloids**, v. 60, p. 77-84, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.03.018>.
- SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. D. L.; POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química nova**, v. 26, p. 726-737, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000500017>.
- SCOMOROSCENCO, C.; TEODORESCU, M.; NISTOR, C. L.; GIFU, I. C.; PETCU, C.; BANCIU, D. D.; BANCIU, A.; CINTEZA, L. O. Preparation and In Vitro Characterization of Alkyl Polyglucoside-Based Microemulsion for Topical Administration of Curcumin. **Pharmaceutics**, v. 15, p. 1420, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051420>.
- SCOMOROSCENCO, C.; TEODORESCU, M.; RADUCAN, A.; STAN, M.; VOICU, S. N.; TRICA, B.; NINCIULEANU, C. M.; NISTOR, C. L.; MIHAESCU, C. I.; PETCU, C. Novel Gel Microemulsion as Topical Drug Delivery System for Curcumin in Dermatocosmetics. **Pharmaceutics**, v. 13, p. 505, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040505>.
- SEHAQUI, H.; SPERA, P.; HUCH, A.; ZIMMERMANN, T. Nanoparticles capture on cellulose nanofiber depth filters. **Carbohydrate Polymers**, v. 201, p. 482-489, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.07.068>.
- SELVAMANI, V. Stability Studies on Nanomaterials Used in Drugs. *In*: MOHAPATRA, S. S. et al. (orgs.). **Characterization of Nanoparticles Intended for Drug Delivery**. Elsevier, 2019. p. 425-444. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814031-4.00015-5>.
- SIQUEIRA, G.; BRAS, J.; DUFRESNE, A. Cellulosic bionanocomposites: a review of preparation, properties and applications. **Polymers**, v. 2, n. 4, p. 728-765, 2010. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym2040728>.
- SPIELMAN-SUN, E.; BOYE, K.; DWIVEDI, D.; ENGEL, M.; THOMPSON, A.; KUMAR, N.; NOËL, V. A critical look at colloid generation, stability, and transport in redox-dynamic environments: challenges and perspectives. **ACS Earth and Space Chemistry**, v. 8, n. 4, p. 630-653, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsearthspacechem.3c00255>.
- STAMP, D.; JENKINS, G. An overview of bile-Acid synthesis, chemistry and function. *In*: JENKINS, G.; HARDIE, L. J. (orgs.) **Bile Acids, Toxicology and Bioactivity**. Royal Society of Chemistry, Berlin: Springer, 2008, p. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1039/9781847558336-00001>.
- SUN, X.; DU, Z.; LI, E.; XIN, X.; TANG, N.; WANG, L.; YUAN, J. Rheological properties of the gels of biological surfactant sodium deoxycho-late/amino acids/halide salts systems.

Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, v. 457, p. 345-353, 2014. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2014.06.003>.

SUYS, E. J.; WARREN, D. B.; PORTER, C. J.; BENAMEUR, H.; POUTON, C. W.; CHALMERS, D. K. Computational models of the intestinal environment. 3. The impact of cholesterol content and pH on mixed micelle colloids. **Molecular Pharmaceutics**, v. 14, n. 11, p. 3684- 3697, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00446>.

SVERGUN, D. I.; KOCH, M. H. Small-angle scattering studies of biological macromolecules in solution. **Reports on Progress in Physics**, v. 66, n. 10, p. 1735, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1088/0034-4885/66/10/R05>.

TANAKA, T.; NAKASHIMA, T.; LEE, S.; NAGADOME, S.; SASAKI, Y.; UENO, M.; SUGIHARA, G. A potentiometric titration study on the dissociation of bile acids related to the mode of interaction between different head groups of nonionic surfactants with free bile salts upon mixed micelle formation in water. **Colloid and Polymer Science**, v. 273, n. 4, p. 392-398, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00652355>.

TIAN, W.; GAO, X.; ZHANG, J.; YU, J.; ZHANG, J. Cellulose nanosphere: Preparation and applications of the novel nanocellulose. **Carbohydrate Polymers**, v. 277, p. 118863, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118863>.

TONET, M. D.; LEONEL, A. A. Nanociência e Nanotecnologia: uma revisão bibliográfica acerca das contribuições e desafios para o ensino de Física. **Caderno Brasileiro de Ensino de Física**, v. 36, n. 2, p. 431-456, 2019. DOI: <http://doi.org/10.5007/2175-7941.2019v36n2p431>.

VALLIM, T. Q. A.; TARLING, E. J.; EDWARDS, P. A. Pleiotropic roles of bile acids in metabolism. **Cell Metabolism**, v. 17, p. 657-669, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.013>.

VERGNAT, V.; HEINRICH, B.; RAWISO, M.; MULLER, R.; POURROY, G.; MASSON, P. Iron Oxide/Polymer Core-Shell Nanomaterials with Star-like Behavior. **Nanomaterials**, v. 11, n. 9, p. 2453, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano11092453>.

WANG, P.; HUANG, L.; HE, L.; GAO, W.; ZENG, J.; WANG, B.; XU, J.; WANG, Z. Characteristics of concentrated lignocellulosic nanofibril suspensions. **Cellulose**, v. 29, n. 1, p. 147-158, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10570-021-04304-9>.

WANG, X.; FAN, M. Interaction behaviors and structural characteristics of zein/NaTC nanoparticles. **RSC Advances**, v. 9, n. 10, p. 5748-5755, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1039/C9RA00005D>.

WANG, Y.; FERNANDES, R. M.; MARQUES, E. F. From single gemini surfactants in water to catanionic mixtures with the bile salt sodium taurodeoxycholate: Extensive micellar solutions, coacervation and liquid crystal polymorphism as revealed by phase behavior studies. **Journal of Molecular Liquids**, v. 285, p. 330-337, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.04.067>.

WARREN, D. B.; CHALMERS, D. K.; HUTCHISON, K.; DANG, W.; POUTON, C. W. Molecular dynamics simulations of spontaneous bile salt aggregation. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 280, n. 1-3, p. 182-193, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2006.02.009>.

WIEDMANN, T. S.; KAMEL, L. Examination of the solubilization of drugs by bile salt micelles. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 91, n. 8, p. 1743-1764, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.10158>.

WIEDMANN, T. S.; LIANG, W.; KAMEL, L. Solubilization of drugs by physiological mixtures of bile salts. **Pharmaceutical Research**, v. 19, n. 8, p. 1203-1208, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1019858428449>.

XU, J.; ZHANG, J.; ZHANG, F.; ZHANG, L. Copolymer-Functionalized Cellulose Nanocrystals as a pH- and NIR-Triggered Drug Carrier for Simultaneous Photothermal Therapy and Chemotherapy of Cancer Cells. **Biomacromolecules**, v. 23, p. 4308-4317, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.2c00770>.

YADAV, S. K.; PARIKH, K.; KUMAR, S. Mixed micelle formation of cationic gemini surfactant with anionic bile salt: a PAH solubilization study. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 522, p. 105-112, 2017. DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.COLSURFA.2017.02.048](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.02.048).

YAN, Y.; LIU, Y.; ZENG, C.; XIA, H. Effect of Digestion on Ursolic Acid Self-Stabilized Water-in-Oil Emulsion: Role of Bile Salts. **Foods**, v. 12, p. 3657, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods12193657>.

ZAMBUZI, G. C.; CAMARGOS, C. H.; FERREIRA, M. P.; REZENDE, C. A.; DE FREITAS, O.; FRANCISCO, K. R. Modulating the controlled release of hydroxychloroquine mobilized on pectin films through film-forming pH and incorporation of nanocellulose. **Carbohydrate Polymer Technologies and Applications**, v. 2, p. 100140, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2021.100140>.

ZANETTI, M. R. L.; PERCEBOM, A. M.; RIBEIRO, T. A.; DIAS, M. L.; OLIVEIRA, A. P.; JÚNIOR, E. R.; ROSSI, A. L.; SOARES, C. A. G.; PICCIANI, P. H. S. Improving in vitro biocompatibility of gold nanorods with thiol-terminated triblock copolymer. **Colloid and Polymer Science**, v. 297, n. 11, p. 1477-1487, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00396-019-04553-y>.

ZHANG, Q.; LI, S.; BAI, L.; YU, D.; LI, H.; TONG, R. Self-Delivery Janus-Prodrug for Precise Immuno-Chemotherapy of Colitis-Associated Colorectal Cancer. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 14, p. 297-306, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.1c20031>.